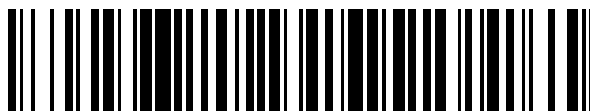


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 150**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2013 PCT/EP2013/060563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013 E 13724816 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2855451**

54 Título: **Análogos de heterociclipirimidina como inhibidores de TYK2**

30 Prioridad:

24.05.2012 EP 12169254
11.03.2013 US 201361776013 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2018

73 Titular/es:

CELLZOME LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

HARRISON, RICHARD JOHN;
RAMSDEN, NIGEL;
MAJOR, JEREMY;
MOREL, ADELINE;
CONVERY, LAURA;
SUNOSE, MIHIRO;
LYNCH, ROSEMARY;
ADREGO, RITA y
JONES, ALISON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 651 150 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de heterociclipirimidina como inhibidores de TYK2

La presente invención se refiere a una novedosa clase de inhibidores de cinasas, que incluye sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y metabolitos de los mismos, que son útiles para modular la actividad de proteína cinasa para modular actividades celulares tales como transducción de señales, proliferación y secreción de citocinas. Más específicamente, la invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la actividad de TYK2, y vías de transducción de señales referentes a actividades celulares como se han mencionado anteriormente. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, por ejemplo para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario o alérgico, o enfermedad o un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto contra huésped y procesos para preparar dichos compuestos.

Las cinasas catalizan la fosforilación de proteínas, lípidos, azúcares, nucleósidos y otros metabolitos celulares y desempeñan funciones clave en todos los aspectos de la fisiología de las células eucariotas. Especialmente, las cinasas de proteína y las cinasas de lípido participan en los eventos de señalización que controlan la activación, crecimiento, diferenciación y supervivencia de células en respuesta a mediadores extracelulares o estímulos tales como factores de crecimiento, citocinas o quimiocinas. En general, las proteínas cinasas se clasifican en dos grupos, aquellos que preferencialmente fosforilan restos de tirosina y aquellos que preferencialmente fosforilan restos de serina y/o treonina. Las tirosina cinasas incluyen receptores del factor de crecimiento que atraviesan la membrana tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y cinasas no de receptor citosólicas tales como cinasas de Janus (JAK).

La actividad de proteínas cinasas inapropiadamente alta participa en muchas enfermedades que incluyen cáncer, enfermedades metabólicas, trastornos autoinmunitarios o inflamatorios. Este efecto puede producirse ya sea directamente o indirectamente por el fallo de los mecanismos de control debido a mutación, expresión en exceso o activación inapropiada de la enzima. En todos estos casos, se espera que la inhibición selectiva de la cinasa tenga un efecto beneficioso.

Un grupo de cinasas que ha llegado a ser un foco reciente de descubrimiento de fármacos es la familia de cinasas de Janus (JAK) de tirosina cinasas no de receptor. En mamíferos, la familia tiene cuatro miembros, JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosina cinasa 2 (TYK2). Cada proteína tiene un dominio de cinasa y un dominio de pseudo-cinasa catalíticamente inactivo. Las proteínas JAK se unen a receptores de citocina mediante sus dominios FERM del extremo amino (Band-4,1, ezrina, radixina, moesina). Después de la unión de citocinas a sus receptores, se activan JAK y se fosforilan los receptores, creando así sitios de enlace para las moléculas de señalización, especialmente para miembros de la familia de transductores de señales y activadores de la transcripción (Stat) (Yamaoka et al., 2004. The Janus kinases (Jaks). Genome Biology 5(12): 253).

En mamíferos, JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente. Por el contrario, la expresión de JAK3 es predominantemente en células hematopoyéticas y está altamente regulada con el desarrollo y la activación de células (Musso et al., 1995. J. Exp. Med. 181(4):1425-31).

El estudio de líneas celulares deficientes en JAK y ratones de genes dirigidos ha revelado las funciones no redundantes esenciales de JAK en la señalización de citocinas. Ratones inactivados en JAK1 muestran un fenotipo letal perinatal, probablemente relacionado con los efectos neurológicos que previenen que mamen (Rodig et al., 1998. Cell 93(3):373-83). La delección del gen de JAK2 produce letalidad embrionaria en el día embrionario 12,5 como resultado de un defecto en la eritropoyesis (Neubauer et al., 1998. Cell 93(3):397-409). De forma interesante, se identificó la deficiencia de JAK3 por primera vez en seres humanos con inmunodeficiencia combinada grave recesiva autosómica (SCID) (Macchi et al., 1995. Nature 377(6544):65-68). Los ratones inactivados en JAK3 también presentan SCID, pero no presentan defectos no inmunitarios, sugiriendo que un inhibidor de JAK3 como inmunosupresor tendría efectos restringidos *in vivo* y, por tanto, presenta un fármaco prometedor para la inmunosupresión (Papageorgiou y Wikman 2004, Trends in Pharmacological Sciences 25(11):558-62).

La función de TYK2 en la respuesta biológica a citocinas se caracterizó por primera vez usando una línea celular humana mutante que era resistente a los efectos de interferones (IFN) de tipo I y la demostración de que la sensibilidad a IFN α podría ser restaurada por complementación genética de TYK2 (Velazquez et al, 1992. Cell 70, 313-322). Estudios *in vitro* adicionales implicaron a TYK2 en las vías de señalización de múltiples otras citocinas implicadas en tanto inmunidad innata como adaptativa. El análisis de ratones TYK2^{-/-}, sin embargo, reveló defectos inmunológicos menos profundos que fueron anticipados (Karaghiosoff et al., 2000. Immunity 13, 549-560; Shimoda et al., 2000. Immunity 13, 561-671). Sorprendentemente, ratones deficientes en TYK2 muestran simplemente sensibilidad reducida a IFN α / β y señalizan normalmente a interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10), ambas de las cuales activan TYK2 *in vitro*. A diferencia, se mostró que TYK2 era esencial para la señalización de IL-12 con la ausencia de TYK2, produciendo la activación de STAT4 defectuosa y el fallo de linfocitos T de estos ratones para diferenciar en células Th1 productoras de IFN γ . De acuerdo con la participación de TYK2 en mediar en los efectos biológicos de IFN de tipo I e IL-12, ratones TYK2^{-/-} fueron más susceptibles a infecciones virales y bacterianas.

Hasta ahora, solo se ha descrito un único paciente con una deficiencia de TYK2 recesiva autosómica (Minegishi et al., 2006. *Immunity* 25, 745-755). La delección homocigótica de cuatro pares de bases (GCTT en el nucleótido 550 en el gen de TYK2) y la consecuente mutación del marco de lectura en el ADN codificante del paciente introdujo un codón de terminación prematuro y produjo la truncación de la proteína TYK2 en el aminoácido 90. El fenotipo de esta mutación nula en células humanas fue mucho más grave que el predicho por los estudios en células murinas que carecen de TYK2. El paciente presentó características clínicas reminiscentes de la inmunodeficiencia primaria síndrome hiper-IgE (HIES) que incluye abscesos de piel recurrentes, dermatitis atópica, niveles de IgE en suero altamente elevados y susceptibilidad a múltiples infecciones oportunistas. Contrario a los informes en ratones TYK2^{-/-}, se encontró que la señalización por una amplia variedad de citocinas estaba alterada, resaltando así funciones no redundantes para TYK2 humana en la función de IFN de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. También se observó un desequilibrio en la diferenciación de linfocitos T cooperadores, presentando los linfocitos T del paciente un sesgo extremo hacia el desarrollo de células Th2 productoras de IL-4 y diferenciación de Th1 alterada. De hecho, estos defectos de la señalización de citocinas podrían ser responsables de muchas de las manifestaciones clínicas descritas, por ejemplo, dermatitis atópica y elevados niveles de IgE (Th2 potenciado), elevada incidencia de infecciones virales (defecto de IFN), infección con bacterias intracelulares (defecto de IL-12/Th1) y bacterias extracelulares (defecto de IL-6 y IL-23/Th17).

Indicios existentes de estudios de asociación del genoma completo sugieren que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen de TYK2 influyen significativamente en la susceptibilidad de la enfermedad autoinmunitaria. Variantes de TYK2 menos eficientes están asociadas a protección contra lupus eritematoso sistémico (LES) (TYK2 rs2304256 y rs12720270, Sigurdsson et al., 2005. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 528-537; Graham et al., 2007. *Rheumatology* 46, 927-930; Hellquist et al., 2009. *J. Rheumatol.* 36, 1631-1638; Jarvinen et al., 2010. *Exp. Dermatol.* 19, 123-131) y esclerosis múltiple (EM) (rs34536443, Ban et al., 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 17, 1309-1313; Mero et al., 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 502-504). Mientras que mutaciones de ganancia de función predichas aumentan la susceptibilidad a enfermedad inflamatoria del intestino (EII) (rs280519 y rs2304256, Sato et al., 2009. *J. Clin. Immunol.* 29, 815-825). En apoyo de la participación de TYK2 en procesos de enfermedad inmunopatológica, se ha mostrado que ratones B10.D1 que llevan una mutación de aminoácidos en el dominio de pseudocinasa de TYK2 que resulta en ausencia de proteína TYK2 codificada son resistentes a tanto artritis autoinmunitaria (CIA) como a encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) (Shaw et al., 2003. *PNAS* 100, 11594-11599; Spach et al., 2009. *J. Immunol.* 182, 7776-7783). Además, un estudio reciente mostró que ratones TYK2^{-/-} fueron completamente resistentes a EAE inducida por MOG (Oyamada et al., 2009. *J. Immunol.* 183, 7539-7546). En estos ratones, la resistencia estuvo acompañada de una falta de linfocitos T CD4 que infiltran la médula espinal, un fallo en señalar mediante IL-12R e IL-23R y de ahí la incapacidad para regular por incremento niveles encefalitogénicos de IFN γ e IL-17.

La tirosina cinasa no de receptor TYK2 desempeña funciones esenciales en tanto la inmunidad innata como adaptativa. Una falta de expresión de TYK2 se manifiesta en la señalización atenuada de múltiples citocinas pro-inflamatorias y un profundo desequilibrio en la diferenciación de linfocitos T cooperadores. Además, indicios de estudios de asociación genética soportan que TYK2 es un gen de susceptibilidad a enfermedad autoinmunitaria compartido. Tomados conjuntamente, estos motivos sugieren TYK2 como una diana para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Se ha informado de varios inhibidores de la familia de JAK en la bibliografía que pueden ser útiles en el campo médico (Ghoreschi et al., 2009. *Immunol Rev.* 228:273-287). Se espera que un inhibidor de TYK2 selectivo que inhibe TYK2 con mayor potencia que JAK2 pueda tener propiedades terapéuticas ventajosas, debido a que la inhibición de JAK2 puede producir anemia (Ghoreschi et al., 2009. *Nature Immunol.* 4, 356-360).

Derivados de pirimidina que presentan actividades de inhibición de cinasas JAK3 y JAK2 se describen en el documento WO-A 2008/009458. Compuestos de pirimidina en el tratamiento de afecciones en la modulación de la vía JAK o inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, se describen en los documentos WO-A 2008/118822 y WO-A 2008/118823. Compuestos de pirimidina en el tratamiento de afecciones en la inhibición de cinasas JAK, particularmente JACK2, se describen en el documento WO-A 2008/132052. Compuestos de piridina y pirimidina en el tratamiento de afecciones en la inhibición de cinasas JAK se describen en el documento WO-A 2010/129802.

Compuestos de pirimidina sustituidos con flúor como inhibidores de JAK3 se describen en el documento WO-A 2010/118986. Análogos de heterociclipirazolopirimidina como inhibidores de JAK en el documento WO-A 2011/048082.

El documento WO-A 2008/129380 se refiere a derivados de sulfonilamida para el tratamiento de crecimiento celular anormal.

Los inhibidores de TYK2 se describen en los documentos WO-A 2012/000970 y WO-A 2012062704.

Los inhibidores de TYK2 también son conocidos de los documentos DE-A 102009001438, DE-A 102009015070, WO-A 2011/113802, WO-A 2012/035039 y WO-A 2012/000970.

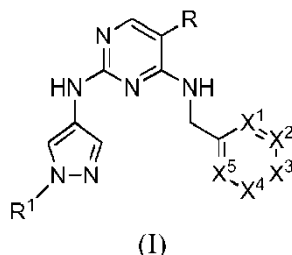
Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de TYK2 son beneficiosos, especialmente con

selectividad con respecto a JAK2. Tales compuestos pueden proporcionar una respuesta farmacológica que trata favorablemente una o más de las afecciones brevemente expuestas en el presente documento sin excesivos efectos secundarios asociados a la inhibición de JAK2.

- 5 Aún cuando los inhibidores de TYK2 sean conocidos en la técnica, existe una necesidad de proporcionar inhibidores adicionales que tengan propiedades farmacéuticamente relevantes al menos parcialmente más eficaces, como actividad, selectividad especialmente por JAK2 cinasa, y propiedades de ADMET.

Así, es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva clase de compuestos como inhibidores de TYK2 que muestren preferentemente selectividad por JAK2 y puedan ser eficaces en el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a TYK2.

- 10 Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R es H; F; Cl; Br; o alquilo C₁₋₃ sin sustituir;

- 15 R¹ es H; C(O)OR²; C(O)R²; C(O)N(R^{2a}R^{2a}); S(O)₂N(R^{2a}R^{2a}); S(O)N(R^{2a}R^{2a}); S(O)₂R²; S(O)R²; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; o alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R³, que son iguales o diferentes;

R², R^{2a} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R³, que son iguales o diferentes;

- 20 R³ es halógeno; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂N(R^{4a}R^{4a}); S(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴; N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b}); SR⁴; N(R^{4a}R^{4a}); NO₂; OC(O)R⁴; N(R⁴)C(O)R^{4a}; N(R⁴)S(O)₂R^{4a}; N(R⁴)S(O)R^{4a}; N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)C(O)OR^{4a}; OC(O)N(R^{4a}R^{4a}); o T¹;

- 25 R⁴, R^{4a}, R^{4b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁵, que son iguales o diferentes;

R⁵ es halógeno; CN; C(O)OR⁶; OR⁶; C(O)R⁶; C(O)N(R^{6a}R^{6a}); S(O)₂N(R^{6a}R^{6a}); S(O)N(R^{6a}R^{6a}); S(O)₂R⁶; S(O)R⁶; N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b}); N(R⁶)S(O)N(R^{6a}R^{6b}); SR⁶; N(R^{6a}R^{6a}); NO₂; OC(O)R⁶; N(R⁶)C(O)R^{6a}; N(R⁶)S(O)₂R^{6a}; N(R⁶)S(O)R^{6a}; N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b}); N(R⁶)C(O)OR^{6a}; OC(O)N(R^{6a}R^{6a}); o T¹;

- 30 R⁶, R^{6a}, R^{6b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

T¹ es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo de 4 a 7 miembros; o heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷, que son iguales o diferentes;

- 35 R⁷ es halógeno; CN; C(O)OR⁸; OR⁸; oxo (=O), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R⁸; C(O)N(R^{8a}R^{8a}); S(O)₂N(R^{8a}R^{8a}); S(O)N(R^{8a}R^{8a}); S(O)₂R⁸; S(O)R⁸; N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b}); N(R⁸)S(O)N(R^{8a}R^{8b}); SR⁸; N(R^{8a}R^{8a}); NO₂; OC(O)R⁸; N(R⁸)C(O)R^{8a}; N(R⁸)S(O)₂R^{8a}; N(R⁸)S(O)R^{8a}; N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b}); N(R⁸)C(O)OR^{8a}; OC(O)N(R^{8a}R^{8a}); alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; o alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

- 40 R⁸, R^{8a}, R^{8b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁹ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁰; OR¹⁰; C(O)R¹⁰; C(O)N(R^{10a}R^{10a}); S(O)₂N(R^{10a}R^{10a}); S(O)N(R^{10a}R^{10a}); S(O)₂R¹⁰; S(O)R¹⁰; N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)S(O)N(R^{10a}R^{10b}); SR¹⁰; N(R^{10a}R^{10a}); NO₂; OC(O)R¹⁰; N(R¹⁰)C(O)R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)R^{10a}; N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}; o OC(O)N(R^{10a}R^{10a});

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

X^1 es $C(R^{11a})$ o N; X^2 es $C(R^{11b})$ o N; X^3 es $C(R^{11c})$ o N; X^4 es $C(R^{11d})$ o N; X^5 es $C(R^{11e})$ o N, a condición de que como máximo dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 sean N;

R^{11a} , R^{11c} , R^{11e} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; $C(O)OR^{12}$; OR^{12} ; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12} ; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $OC(O)N(R^{12a}R^{12a})$; T^2 ; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;

R^{11b} , R^{11d} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; $C(O)OR^{12}$; OR^{12} ; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12a}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12} ; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $OC(O)N(R^{12a}R^{12a})$; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;

R^{12} , R^{12a} , R^{12b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; y alquilo C_{1-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;

R^{13} es halógeno; CN; $C(O)OR^{14}$; OR^{14} ; $C(O)R^{14}$; $C(O)N(R^{14a}R^{14a})$; $S(O)_2N(R^{14a}R^{14a})$; $S(O)N(R^{14a}R^{14a})$; $S(O)_2R^{14}$; $S(O)R^{14}$; $N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a}R^{14b})$; $N(R^{14})S(O)N(R^{14a}R^{14b})$; SR^{14} ; $N(R^{14}R^{14a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{14}$; $N(R^{14})C(O)R^{14a}$; $N(R^{14})S(O)_2R^{14a}$; $N(R^{14})S(O)R^{14a}$; $N(R^{14})C(O)N(R^{14a}R^{14b})$; $N(R^{14})C(O)OR^{14a}$; $OC(O)N(R^{14a}R^{14a})$; o T^2 ;

R^{14} , R^{14a} , R^{14b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; o alquilo C_{1-6} , en la que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , que son iguales o diferentes;

R^{15} es halógeno; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16} ; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16a}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16a}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16a}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16} ; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$; $OC(O)N(R^{16a}R^{16a})$; o T^2 ;

R^{16} , R^{16a} , R^{16b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

T^2 es fenilo; naftilo; indenilo; indanilo; cicloalquilo C_{3-7} ; heterociclo de 4 a 7 miembros; o heterobisociclo de 7 a 11 miembros, en la que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{17} , que son iguales o diferentes;

R^{17} es halógeno; CN; $C(O)OR^{18}$; OR^{18} ; oxo (=O), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18a}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})S(O)N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18} ; $N(R^{18}R^{18a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18a}R^{18a})$; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; o alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{19} , que son iguales o diferentes;

R^{18} , R^{18a} , R^{18b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{19} , que son iguales o diferentes;

R^{19} es halógeno; CN; $C(O)OR^{20}$; OR^{20} ; $C(O)R^{20}$; $C(O)N(R^{20a}R^{20a})$; $S(O)_2N(R^{20a}R^{20a})$; $S(O)N(R^{20a}R^{20a})$; $S(O)_2R^{20}$; $S(O)R^{20}$; $N(R^{20})S(O)_2N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})S(O)N(R^{20a}R^{20b})$; SR^{20} ; $N(R^{20}R^{20a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{20}$; $N(R^{20})C(O)R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)_2R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)R^{20a}$; $N(R^{20})C(O)N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})C(O)OR^{20a}$; o $OC(O)N(R^{20a}R^{20a})$;

R^{20} , R^{20a} , R^{20b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.

En caso de que una variable o sustituyente pueda seleccionarse de un grupo de diferentes variantes y tal variable o sustituyente se produzca más de una vez, las variantes respectivas pueden ser iguales o diferentes.

Dentro del significado de la presente invención los términos se usan del siguiente modo:

El término "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. Generalmente -pero no se limita a-, "uno o más sustituyentes" significa uno, dos o tres, preferentemente uno o dos y más preferentemente uno. Generalmente, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

"Alquilo" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

5 "Alqueno" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Cada hidrógeno de un carbono de alqueno puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

"Alquino" significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Cada hidrógeno de un carbono de alquino puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

10 "Alquilo C₁₋₃" significa una cadena de alquilo que tiene 1 - 3 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el extremo de una molécula: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₃ puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

15 "Alquilo C₁₋₄" significa una cadena de alquilo que tiene 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el extremo de una molécula: alquilo C₁₋₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₄ puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

20 "Alquilo C₁₋₆" significa una cadena de alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el extremo de una molécula: alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o por ejemplo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquilo. Cada hidrógeno de un carbono de alquilo C₁₋₆ puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

25 "Alqueno C₂₋₆" significa una cadena de alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el extremo de una molécula: -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, o por ejemplo -CH=CH-, cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alqueno. Cada hidrógeno de un carbono de alqueno C₂₋₆ puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

30 "Alquino C₂₋₆" significa una cadena de alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo si está presente en el extremo de una molécula: -C=CH, -CH₂-C=CH, CH₂-CH₂-C=CH, CH₂-C=C-CH₃, o por ejemplo -C=C- cuando dos restos de una molécula están unidos por el grupo alquino. Cada hidrógeno de un carbono de alquino C₂₋₆ puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento.

35 "Cicloalquilo C₃₋₇" o "anillo de cicloalquilo C₃₋₇" significa una cadena de alquilo cíclico que tiene 3 - 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo. Preferentemente, cicloalquilo se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cada hidrógeno de un carbono de cicloalquilo puede sustituirse por un sustituyente como se ha especificado adicionalmente en el presente documento. El término "cicloalquilo C₃₋₅" o "anillo de cicloalquilo C₃₋₅" se define por consiguiente.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Generalmente se prefiere que halógeno sea flúor o cloro.

40 "Heterociclilo de 4 a 7 miembros" o "heterociclo de 4 a 7 miembros" significa un anillo con 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo que puede contener hasta el máximo número de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está completamente, parcialmente o no saturado) en el que al menos un átomo de anillo hasta 4 átomos de anillo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o de nitrógeno. Ejemplos de heterociclos de 4 a 7 miembros son azetidina, oxetano, tetrahydrofuran, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahydropirano, imidazolidina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, piperazina, piperidina, morfolina, tetrazol, triazol, triazolidina, tetrazolidina, diazepano, azepina u homopiperazina. El término "heterociclilo de 5 a 6 miembros" o "heterociclo de 5 a 6 miembros" se define por consiguiente.

"Heterociclilo de 4 a 7 miembros saturado" o "heterociclo de 4 a 7 miembros saturado" significa "heterociclilo de 4 a 7 miembros" o heterociclo de 4 a 7 miembros" completamente saturado.

55 "Heterociclilo aromático de 5 miembros" o "heterociclo aromático de 5 miembros" significa un heterociclo derivado de ciclopentadienilo, donde al menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-). Ejemplos de tales heterociclos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol.

"Heterobicyclilo de 7 a 11 miembros" o "heterobicyclo de 7 a 11 miembros" significa un sistema heterocíclico de dos anillos con 7 a 11 átomos de anillo, donde al menos un átomo de anillo es compartido por ambos anillos y que puede contener hasta el máximo número de dobles enlaces (anillo aromático o no aromático que está completamente, parcialmente o no saturado) en el que al menos un átomo de anillo de hasta 6 átomos de anillo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en azufre (incluyendo -S(O)-, -S(O)₂-), oxígeno y nitrógeno (incluyendo =N(O)-) y en el que el anillo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o de nitrógeno. Ejemplos de un heterobicyclo de 7 a 11 miembros son indol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina, quinazolina, dihidroquinazolina, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, decahidroquinolina, isoquinolina, decahidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroisoquinolina, benzazepina, purina o pteridina. El término heterobicyclo de 7 a 11 miembros también incluye estructuras de espiro de dos anillos como 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo o 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-ilo o heterociclos unidos como 8-aza-biciclo[3.2.1]octano o 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo.

Compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más de los restos contenidos en ellos tienen los significados dados a continuación, siendo todas las combinaciones de definiciones de sustituyentes preferidas un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas tautómeras y estereoisoméricas y mezclas de las mismas en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes mencionados a continuación tienen independientemente el siguiente significado. Por lo tanto, uno o más de estos sustituyentes pueden tener los significados preferidos o más preferidos dados a continuación.

Preferentemente, R¹ es alquilo C₁₋₄ sin sustituir; o alquilo C₁₋₄, sustituido con uno o más R³, que son iguales o diferentes. Más preferentemente, R¹ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos R³.

Preferentemente, R¹ es H; o CH₃.

Preferentemente, R³ es halógeno, OR⁴; C(O)N(R⁴R^{4a}); C(O)T¹; o T¹. Más preferentemente, R³ es C(O)N(R⁴R^{4a}); C(O)T¹; o T¹.

Preferentemente, R⁴, R^{4a} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T¹; y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OR⁶. Más preferentemente, R⁴ es *iso*-propilo opcionalmente sustituido con OH; o ciclopropilo.

Preferentemente T¹ es morfolinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; tetrahidrofuranilo; ciclobutilo; o ciclopropilo. Más preferentemente, T¹ es morfolinilo; pirrolidinilo; tetrahidrofuranilo; o ciclopropilo.

Preferentemente, R¹ es CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂; CH₂C(O)NHCH(CH₃)CH₂OH; CH₂C(O)NH(morfolin-4-ilo); CH₂C(O)NH(ciclopropilo); o CH₂CH₂(morfolin-4-ilo).

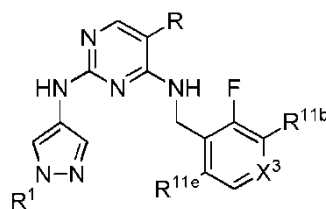
Preferentemente, R es H; F; Cl; o CH₃; más preferentemente, R es H; o F; incluso más preferentemente, R es H.

Preferentemente, los grupos R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e} están seleccionados del grupo que consiste en H; halógeno; CN; OR¹²; C(O)R¹²; C(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂N(R¹²R^{12a}); S(O)₂R¹²; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. Más preferentemente, los grupos R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e} están seleccionados del grupo que consiste en H; F; Cl; CN; OCH₃; OCHF₂; C(O)NH₂; SO₂NH₂; CH₃; o CF₃.

Preferentemente, R^{11a}, R^{11b} son independientemente F; o Cl.

Preferentemente, ambos de R^{11a} y R^{11e} son Cl.

Combinaciones preferidas de sustituyentes se definen por la fórmula (Ia):



(Ia)

en la que R es H o F;

X³ es N; o C(R^{11c});

R^{11b} es H; F; Cl; CH₃; CN; o OCH₃;

R^{11c} es H; F; Cl; CH₃; CN; OCH₃; SO₂NH₂; o C(O)N(R¹²R^{12a});

R^{11e} es F; Cl; o CH₃;

y en la que R¹, R¹², R^{12a} tienen los significados como se indica anteriormente;

5 a condición de que al menos uno o ambos de R^{11b}, R^{11c} sean H.

Preferentemente X¹, X², X⁴, X⁵ son distintos de N.

Preferentemente, R es H.

Compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos de los grupos anteriormente mencionados tienen los significados preferidos también son un objeto de la presente invención.

10 Compuestos preferidos adicionales de la presente invención están seleccionados del grupo que consiste en:

2-(4-((4-((4-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;

(S)-2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida;

N-ciclopropil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

N-(1-cianoetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

15 N-etil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

3,5-difluoro-N,N-dimetil-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;

4-(((2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;

4-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;

2-(4-((5-cloro-4-((4-sulfamoilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;

20 4-(((5-fluoro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;

2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;

2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;

25 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-(((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;

2-(4-(((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

N,N-dimetil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

30 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

2-(4-((4-((3-bromo-2-fluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;

35 2-(4-(((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

1-morfolino-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;

2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 4-(((5-fluoro-2-((1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 5 3,5-difluoro-4-(((5-fluoro-2-((1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- N-isopropil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-ciclobutil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 1-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 10 (R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 1-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 20 (R)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(3-metilmorfolino)etanona;
- (R)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida;
- (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida;
- 25 3,5-difluoro-4-(((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de isopropilo;
- 30 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- N-isopropil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(terc-butil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (S)-1-(3-metilmorfolino)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 35 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- N4-(2-cloro-6-fluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
- 40 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(pentan-3-il)acetamida;

- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
 N4-(3,6-dicloro-2-fluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N4-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 5 N-isopropil-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 10 N4-(6-cloro-2,3-difluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)acetamida;
 15 5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(3-metilmorfolino)etanona;
 2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
 20 (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 25 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 30 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N4-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
 N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N4-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 35 2-(4-((5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 N-(2-hidroxi-etil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2-fluoroetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2,2-difluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2,2-difluoroetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

- 2-(4-((4-((6-cloro-2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-4,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N-(tetrahidrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N4-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-5-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-ciclopropil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,5-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N4-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 N4-(2,5-difluorobencil)-N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 15 N-(1-(tetrahidrofurano-3-il)etil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 (R)-2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 2-(((5-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 20 2-(((5-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 N-(cianometil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 1-(2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona;
 N2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 2-(4-((4-((3,5-difluoro-2-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 5-fluoro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 30 5-cloro-N4-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((2,6-dicloro-3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 (S)-2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 35 (S)-2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 (S)-2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 (R)-2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 40 (R)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;

- N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
 5 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)acetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 (S)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 10 (R)-2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 (S)-2-(4-((4-((2-cloro-4,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 (S)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 15 2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2,4-difluoro-3-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonnitrilo;
 5-cloro-N4-(3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-N-(tetrahydrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 (S)-N-(tetrahydrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 20 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)acetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)acetamida;
 25 (R)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 (S)-2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 30 (R)-2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 N4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)acetamida;
 35 (S)-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 (S)-2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 (R)-2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
 40 2-(4-((4-((2-fluoro-6-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;

(S)-2-(4-((4-((2-fluoro-6-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida; y

2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida.

Compuestos preferidos adicionales de la presente invención están seleccionados del grupo que consiste en:

- 5 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoniitrilo;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 10 N⁴-(3-bromobencil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((5-bromo-2-fluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 ácido 2-(4-(((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro-N⁴-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 3-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoniitrilo;
- 15 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,3-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoniitrilo;
- 20 5-cloro-N⁴-(2-fluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(3,5-difluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 5-cloro-N⁴-(2,3-difluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoniitrilo;
- 30 3-(((5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoniitrilo;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etanona;
- 35 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etanona;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;

- 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2,5-diazabicciclo[2.2.2]octan-2-il)etanona;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(3-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)-2,5-diazabicciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo;
- 10 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 15 2-(4-((4-((2,5-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 4-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 20 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 25 1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 30 N⁴-(5-bromo-2-fluorobencil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 4-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)fenol;
 6-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1H-il)acetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;
- 35 ácido 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro-N⁴-(2,5-difluorobencil)-N²-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 5-cloro-N⁴-(2-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-cianobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanona;
- 1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(cianometil)-N-metilacetamida;
- 15 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)etanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-etilbenzamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-(cianometil)benzamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 20 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 4-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
- 30 3-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- (R)-1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
- (S)-1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
- 35 5-cloro-N⁴-(5-fluoropiridin-3-il)metil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 5-cloro-N⁴-(3-fluoropiridin-2-il)metil)-N¹-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

- 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 5 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 10 (S)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-3-carbonitrilo;
 (R)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-3-carbonitrilo;
 (S)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;
 1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo;
- 15 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro-N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 20 2-(4-((5-cloro-4-((2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 25 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-ciano-3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(hidroximetil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 (R)-2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 (S)-2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 35 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 N-ciclobutil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanol;
- ácido 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- 10 ácido 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- N-ciclobutil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 1-(3,3-dimetilmorfolino)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 15 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 20 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-isopropil-N-metil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(terc-butil)-N-metil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-cloro-N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 25 2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 30 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-
- 35 dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-

- morfolinoetanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-isopropoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
- 5 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,3-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((3,5-difluoro-2-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2,3-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 5-metil-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(N-metilsulfamoil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 25 2-(4-((5-cloro-4-((2-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(hidroximetil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 30 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 35 2-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)fenoxi)acetoneitrilo;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;

- 5-cloro-N⁴-(3-etoxi-2,6-difluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N⁴-(2-fluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N⁴-(3-fluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N⁴-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 5-cloro-N²-(1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 3,5-difluoro-4-(((5-metil-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 3,5-difluoro-4-(((5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;
- 25 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isobutilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro-N²-(1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-fluoro-N²-(1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonamidometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-idroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)-N-metilmetanosulfonamida;
- 35 (R)-N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- (S)-N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)-N-

- metilmetanosulfonamida;
- N-(3-(((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)encil)metanosulfonamida;
- ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5 2-(4-((5-cloro-4-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-cloro-N⁴-((2-fluoropiridin-3-il)metil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)encil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)encil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 5-cloro-N⁴-(5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 15 2-(4-((5-cloro-4-((5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- N-(3-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)encil)metanosulfonamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonamidometil)encil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)encil)metanosulfonamida;
- 20 N⁴-(2,6-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- N-metil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N,N-dimetil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 25 2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanova;
- ácido 2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- ácido 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)encil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- ácido 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 30 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isobutilacetamida;
- N-(terc-butil)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 35 N-(1-(tetrahidrofurano-2-il)etil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-metil-4-((2-(metilsulfonil)encil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-metil-4-((2-(metilsulfonil)encil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

- 2-(4-((5-fluoro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2-fluoro-6-metilbencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 5 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-idroxietyl)acetamida;
- 5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-((metilsulfonil)metil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-((metilsulfonil)metil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-((metilsulfonil)metil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 5-fluoro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 15 5-cloro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanova;
- 20 N-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- (R)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(3,6-dicloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 1-(3,3-dimetilazetidil-1-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanova;
- 1-(3,3-dimetilmorfolino)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanova;
- N-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(2-fluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5,6-tetrafluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N²-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 4-(((2-((1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- N²-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 35 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

- 5-cloro-N⁴-(3,5-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
 2-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
 5 2-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
 5-cloro-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N²-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 10 2-(4-((4-((3-bromo-4-fluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(oxazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 15 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((5-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 20 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida; y
 (R)-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxipropan-2-il)acetamida.

Donde pueda producirse tautomería, por ejemplo tautomería ceto-enol, de compuestos de fórmula general (I), las formas individuales, por ejemplo la forma ceto y enol, están comprendidas por separado y juntas como mezclas en cualquier relación. Lo mismo aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confómeros y similares.

Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía de líquidos. Lo mismo aplica para los enantiómeros usando, por ejemplo, fases estacionarias quirales. Además, pueden aislarse enantiómeros convirtiéndolos en diaestereómeros, es decir, acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diaestereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula (I) a partir de la síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectros de infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

En caso de que los compuestos según la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Así, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco, o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes y pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno,

bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos para el experto en la materia. Si los compuestos de fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betáinas (iones bipolares). Las sales respectivas según la fórmula (I) pueden obtenerse por métodos habituales que son conocidos para el experto en la materia como, por ejemplo, poniendo en contacto éstas con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

En toda la invención, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que el compuesto correspondiente, vehículo o molécula es adecuada para administración a seres humanos. Preferentemente, este término significa autorizado por una agencia reguladora tal como la EMEA (Europa) y/o la FDA (EE.UU.) y/o cualquier otra agencia reguladora nacional para su uso en animales, preferentemente en seres humanos.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos según la invención.

Según la presente invención, "JAK" comprende todos los miembros de la familia de JAK (por ejemplo, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2).

Según la presente invención, la expresión "JAK1" o "cinasa JAK1" significa "cinasa de Janus 1". El gen humano que codifica JAK1 está localizado en el cromosoma 1p31.3.

Según la presente invención, la expresión "JAK2" o "cinasa JAK2" significa "cinasa de Janus 2". El gen humano que codifica JAK2 está localizado en el cromosoma 9p24.

Según la presente invención, la expresión "JAK3" o "cinasa JAK3" significa "cinasa de Janus 3". El gen que codifica JAK3 está localizado en el cromosoma humano 19p13.1 y está predominantemente en células hematopoyéticas.

Según la presente invención, la expresión "TYK2" o "cinasa TYK2" significa "proteína-tirosina cinasa 2". Los genes de JAK3 y TYK2 están agrupados en el cromosoma 19p13.1 y 19p13.2, respectivamente.

Como se muestra en los ejemplos, los compuestos de la invención se probaron para su selectividad por TYK2 con respecto a las cinasas JAK2. Como se muestra, todos los compuestos probados se unen a TYK2 más selectivamente que JAK2 (véase la Tabla 13 más adelante).

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención como se han mencionado anteriormente se consideran que son útiles para prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a TYK2, por ejemplo trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunitarios, o alérgicos, rechazo de trasplante, o enfermedad injerto contra huésped.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de TYK2.

Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse además por determinar si tienen un efecto sobre TYK2, por ejemplo sobre su actividad de cinasa (Fridman et al 2010. J. Immunology 2010 184(9):5298-307).

Se describió un ensayo basado en células para evaluar la actividad inhibitoria de fármacos de molécula pequeña hacia la transducción de señales dependiente de TYK2 (Bacon et al 1995. PNAS 92, 7307-7311; documento WO2009155551).

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o varias de otras composiciones farmacéuticas.

"Composición farmacéutica" significa uno o más principios activos, y uno o más componentes inertes que constituyen el vehículo, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los componentes, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que el terapéutico se administra. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, que incluyen, pero no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición

farmacéutica se administra por vía oral. Solución salina y dextrosa acuosa son vehículos preferidos cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Se emplean preferentemente soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol como vehículos líquidos para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo de manera que se proporcione la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos adicionales como principios activos como uno o más compuestos de fórmula (I) que no son el primer compuesto en la composición u otros inhibidores de JAK. Compuestos bioactivos adicionales pueden ser esteroides, antagonistas de leucotrieno, ciclosporina o rapamicina.

Los compuestos de la presente invención o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos y el (los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse por separado o secuencialmente en cualquier orden. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de tal manera como se conoce para tales compuestos en la materia.

Se incluye además dentro de la presente invención que el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra en combinación con otro fármaco o agente farmacéuticamente activo y/o que la composición farmacéutica de la invención comprende además también un fármaco o agente farmacéuticamente activo.

En este contexto, el término "fármaco o agente farmacéuticamente activo" incluye un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o profesional clínico.

"Combinado" o "en combinación" o "combinación" debe entenderse en coadministración funcional, en el que algunos o todos de los compuestos pueden administrarse por separado, en diferentes formulaciones, diferentes modos de administración (por ejemplo, subcutánea, intravenosa u oral) y diferentes momentos de administración. Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas, además de simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

Por ejemplo, en la terapia de artritis reumatoide, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o de anticuerpo. Ejemplos adecuados de agentes farmacéuticamente activos que pueden emplearse en combinación con los compuestos de la presente invención y sus sales para la terapia de artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores tales como amtolmetina guacilo, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNF α tales como etanercept, infliximab, Adalimumab, Anakinra, Abatacept, Rituximab; inhibidores de tirosina cinasas tales como leflunomida; antagonistas de caliceína tales como Subreum; agonistas de interleucina 11 tales como oprelvekin; agonistas de interferón beta 1; agonistas de ácido hialurónico tales como NRD-101 (Aventis); antagonistas de receptores de interleucina 1 tales como anakinra; antagonistas de CD8 tales como clorhidrato de amiprilosa; antagonistas de proteínas precursoras de beta-amiloide tales como reumacon; inhibidores de la metaloproteasa de matriz tales como cipemastat y otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicoroquina, auranofín, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio y penicilamina.

Tratamientos de combinación adicionales se describen en el documento WO-A 2007/107318, incorporado en el presente documento por referencia.

Por consiguiente, los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas, además de simultáneamente en composiciones farmacéuticas combinadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza

y gravedad de las afecciones que están tratándose y de la naturaleza del principio activo. Pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia.

5 En uso práctico, los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de preparación de compuestos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, siendo las preparaciones orales sólidas preferidas con respecto a las preparaciones líquidas.

15 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, pueden recubrirse comprimidos por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse, por supuesto, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, como gotas líquidas o spray.

25 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares, también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como aceite graso.

30 Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos con Shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

35 Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse por vía parenteral. Soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

40 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

45 Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral.

50 La dosificación eficaz de principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que está tratándose y la gravedad de la afección que está tratándose. Tal dosificación puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia.

55 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención normalmente dependerá de varios factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo artritis reumatoide (AR), generalmente estará en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor (mamífero) por día y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería normalmente de 70 a 700 mg y esta cantidad puede ser administrada en una dosis única por día o más normalmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de sub-dosis por día de forma

que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito de la misma, puede ser determinada como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo. Se prevé que dosificaciones similares serán apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas anteriormente.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o profesional clínico.

Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, produce tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la tasa de progreso de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento como se ha mencionado anteriormente.

- 15 Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno asociado a TYK2 como se ha mencionado anteriormente.

En el contexto de la presente invención, una enfermedad o trastorno asociado a TYK2 se define como una enfermedad o trastorno donde participa TYK2.

- 20 En una realización preferida, en la que las enfermedades o trastorno están asociados a TYK2, es un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario, o alérgico, o enfermedad de un rechazo de trasplante o una enfermedad injerto contra huésped.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario, o alérgico, o enfermedad de un rechazo de trasplante o una enfermedad de injerto contra huésped.

La inflamación de tejidos y órganos se produce en una amplia variedad de trastornos y enfermedades y en ciertas variaciones resulta de la activación de la familia de citocinas de receptores. Trastornos inflamatorios a modo de ejemplo asociados a la activación de TYK2 incluyen, de una manera no limitante, inflamación de la piel debida a exposición a radiación, asma, inflamación alérgica e inflamación crónica.

En una realización preferida, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad ocular.

El síndrome de ojo seco (SOS, también conocido como queratoconjuntivitis seca) es uno de los problemas más comunes tratados por los oculistas. Algunas veces, el SOS se denomina síndrome disfuncional de la lágrima (Jackson, 2009. *Canadian Journal Ophthalmology* 44(4), 385-394). El SOS afecta a hasta el 10 % de la población entre las edades de 20 a 45 años, aumentando este porcentaje con la edad. Aunque están disponibles una amplia variedad de productos de lágrima artificial, estos productos proporcionan solo alivio transitorio de los síntomas. Como tal, existe una necesidad de agentes, composiciones y métodos terapéuticos para tratar el ojo seco.

Como se usa en el presente documento, el "trastorno de ojo seco" pretende englobar los estados de enfermedad resumidos en un informe oficial reciente del Taller de ojo seco (DEWS), que definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y superficie ocular que produce síntomas de molestia, perturbación visual e inestabilidad de la película de lágrima con posible daño a la superficie ocular. Va acompañada de elevada osmolalidad de la película de lágrima e inflamación de la superficie ocular" (Lemp, 2007. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92). El ojo seco también se denomina algunas veces queratoconjuntivitis seca. En algunas realizaciones, el tratamiento del trastorno de ojo seco implica mejorar un síntoma particular del trastorno de ojo seco, tal como molestia del ojo, perturbación visual, inestabilidad de la película de lágrima, hiperosmolaridad de la lágrima, e inflamación de la superficie ocular.

La uveítis es la forma más común de inflamación intraocular y sigue siendo una causa significativa de pérdida visual. Los actuales tratamientos para la uveítis emplean medicaciones sistémicas que tienen graves efectos secundarios y son globalmente inmunosupresores. Clínicamente, las formas progresivas o recidivantes crónicas de la uveítis no infecciosa se tratan con corticosteroides tópicos y/o sistémicos. Además, se usan macrólidos tales como ciclosporina y rapamicina, y en algunos casos agentes citotóxicos tales como ciclofosfamida y clorambucilo, y antimetabolitos tales como azatioprina, metotrexato y leflunomida (Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. *Clinica Chimica Acta*, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017).

55 Enfermedades oculares adicionales, tratamientos de combinación y vía de administración se describen, por ejemplo,

en el documento WO-A 2010/039939, que se incorpora por este documento en el presente documento por referencia.

Según la presente invención, una enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad que es al menos parcialmente provocada por una reacción inmunitaria del cuerpo contra sus propios componentes, por ejemplo proteínas, lípidos o ADN. Ejemplos de trastornos autoinmunitarios específicos de órgano son diabetes dependiente de insulina (Tipo I) que afecta al páncreas, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves que afectan a la glándula tiroides, anemia perniciosa que afecta al estómago, enfermedad de Cushing y enfermedad de Addison que afectan a las glándulas suprarrenales, hepatitis activa crónica que afecta al hígado; síndrome del ovario poliquístico (PCOS), celiacía, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (EII) y espondilitis anquilosante. Ejemplos de trastornos autoinmunitarios no específicos de órgano son artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico y miastenia grave.

La diabetes de tipo I resulta de la agresión selectiva de linfocitos T autorreactivos contra células beta secretoras de insulina de los islotes de Langerhans.

En una realización preferida, la enfermedad autoinmunitaria está seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria del intestino (EII; enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis múltiple (EM).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria progresiva crónica debilitante que afecta a aproximadamente el 1 % de la población mundial. La AR es una artritis poliarticular simétrica que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de las manos y los pies. Además de inflamación en el sinovio, el revestimiento articular, el frente agresivo de tejido llamado paño invade y destruye estructuras articulares locales (Firestein 2003, Nature 423:356-361).

La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) se caracteriza por una inflamación intestinal recidivante crónica. La EII se subdivide en fenotipos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn implica lo más frecuentemente al íleon terminal y colon, es transmural y discontinua. A diferencia, en la colitis ulcerosa, la inflamación es continua y está limitada a capas de mucosa rectales y colónicas. En aproximadamente el 10 % de los casos confinados al recto y colon, la clasificación definitiva de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa no puede hacerse y se designa 'colitis indeterminada'. Ambas enfermedades incluyen inflamación extraintestinal de la piel, ojos o articulaciones. Pueden prevenirse las lesiones inducidas por neutrófilos usando inhibidores de la migración de neutrófilos (Asakura et al., 2007, World J Gastroenterol. 13(15):2145-9).

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta a aproximadamente el 2 % de la población. Se caracteriza por parches de piel rojos escamosos que se encuentran normalmente en el cuero cabelludo, codos y rodillas, y puede asociarse a artritis grave. Las lesiones se producen por proliferación anormal de queratinocitos e infiltración de células inflamatorias en la dermis y epidermis (Schön et al., 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica generada por la activación de linfocitos T mediada por linfocitos T, que produce glomerulonefritis e insuficiencia renal. La LES humana se caracteriza en fases tempranas por la expansión de células de memoria CD4+ autorreactivas de larga duración (D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica inflamatoria y desmielinizante. Se ha considerado un trastorno autoinmunitario mediado por linfocitos T cooperadores CD4+ de tipo 1, pero estudios recientes indicaron una función de otras células inmunitarias (Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3,291-301).

El rechazo de trasplante (rechazo de trasplante de aloinjerto) incluye, sin limitación, rechazo agudo y crónico del aloinjerto tras, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea. Se sabe que los linfocitos T desempeñan una función central en la respuesta inmunitaria específica del rechazo del aloinjerto. Puede tratarse rechazo de trasplante de órgano hiperagudo, agudo y crónico. El rechazo hiperagudo se produce en el plazo de minutos desde el trasplante. El rechazo agudo generalmente se produce en el plazo de seis a doce meses desde el trasplante. Los rechazos hiperagudo y agudo normalmente son reversibles donde se tratan con agentes inmunosupresores. El rechazo crónico, caracterizado por pérdida gradual de la función del órgano, es un problema en aumento para los receptores de trasplante debido a que puede producirse en cualquier momento después del trasplante.

La enfermedad injerto contra huésped (GVDH) es una complicación importante en el trasplante de médula ósea alógena (BMT). La GVDH se produce por linfocitos T del donante que reconocen y reaccionan a las diferencias del receptor en el sistema del complejo de histocompatibilidad, produciendo morbilidad y mortalidad significativas.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y trastornos asociados a TYK2.

Otro aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario, o alérgico, o enfermedad o un rechazo de trasplante o una enfermedad injerto contra huésped.

5 En el contexto de estos usos de la invención, enfermedades y trastornos asociados a TYK2 son como se han definido anteriormente.

Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero en necesidad del mismo de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades y trastornos asociados a TYK2, en el que el método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento, control, retraso o prevención en un paciente mamífero en necesidad del mismo de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario, o alérgico, o enfermedad o un rechazo de trasplante o una enfermedad injerto contra huésped, en el que el método comprende la administración a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En el contexto de estos métodos de la invención, enfermedades y trastornos asociados a TYK2 son como se han definido anteriormente.

20 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" pretende referirse a todos los procesos, en los que puede haber un ralentizamiento, interrupción, detención o parada de la progresión de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

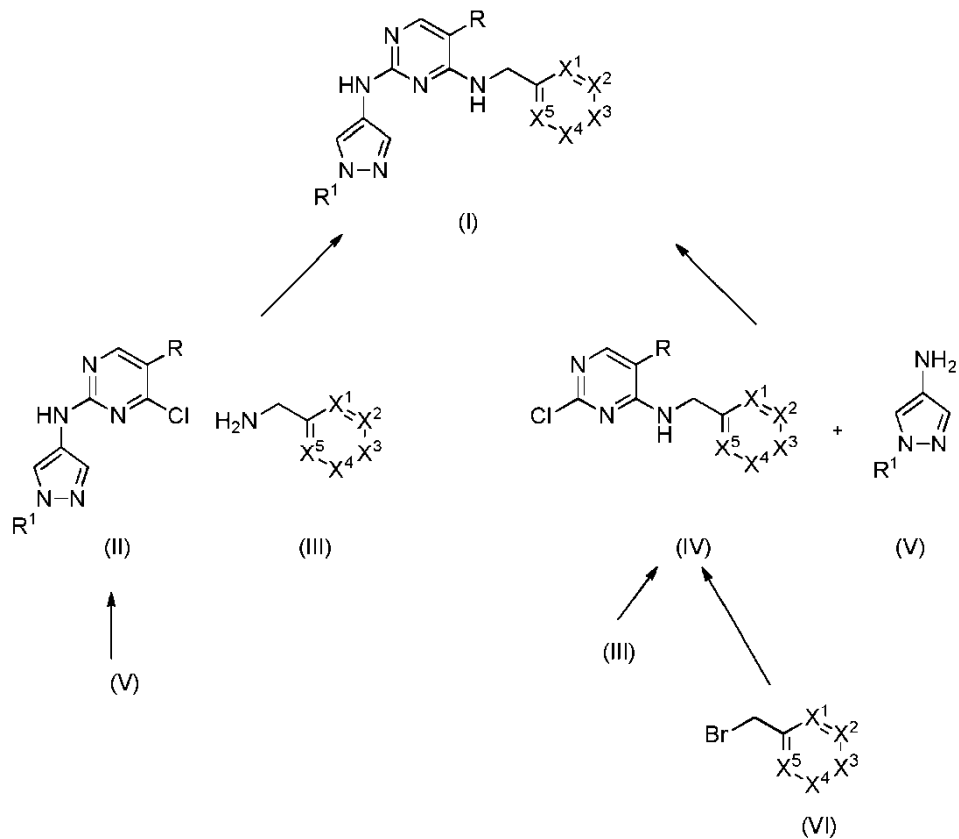
Vías a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Es evidente para un profesional en la materia combinar o ajustar tales vías, especialmente en combinación con la introducción de grupos químicos activantes o protectores.

25 Los compuestos de fórmula (I) se prepararon haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III). Opcionalmente, se empleó un disolvente, en particular un disolvente prótico o aprótico polar tal como alcoholes, dioxano, DMF o THF. Opcionalmente, el procedimiento se realizó en presencia de un ácido orgánico o mineral tal como un ácido sulfónico o cloruro de hidrógeno. Alternativamente, el procedimiento podría realizarse en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como una base de amina, carbonato metálico, hidrogenocarbonato metálico o hidróxido metálico en el que el metal es frecuentemente un metal alcalinotérreo tal como sodio, potasio o cesio. Muchas bases de amina son conocidas para aquellos expertos en la materia, que incluyen trietilamina, DIPEA, DBU y DMAP. Las reacciones se realizaron a una temperatura entre -78 y 200 °C. Para temperaturas superiores a temperatura ambiente, el calentamiento podría ser mediante medios convencionales o usando irradiación microondas. Posiblemente, el grupo saliente de cloruro en (II) podría sustituirse con otro grupo saliente conocido para aquellos expertos en la materia, tales como otro halógeno, un sulfuro o sulfona.

35 En una realización, se prepararon compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente aprótico polar tal como DMF, dioxano o THF, opcionalmente en presencia de un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico; a una temperatura entre -20 y 100 °C. Una realización preferida se describe por el Procedimiento A.

40 Alternativamente, se prepararon compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V). Opcionalmente, se empleó un disolvente, en particular un disolvente prótico o aprótico polar tal como un alcohol, dioxano, DMF, THF, acetonitrilo o DMSO. Opcionalmente, el procedimiento se realizó en presencia de un ácido orgánico o mineral tal como un ácido sulfónico o cloruro de hidrógeno. Alternativamente, las reacciones se realizaron en presencia de una base, tal como un carbonato metálico o alcóxido metálico, junto con un catalizador de paladio y opcionalmente un ligando de fosfina. Las reacciones se realizaron a una temperatura entre 20 y 200 °C. Para temperaturas superiores a temperatura ambiente, el calentamiento podría ser mediante medios convencionales o usando irradiación microondas. Posiblemente, el grupo saliente cloruro en (IV) podría sustituirse por otro grupo saliente conocido para aquellos expertos en la materia, tal como otro halógeno, triflato, un sulfuro o sulfona.

50 En una realización tal, se prepararon compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en cualquiera de etanol, IPA, butanol, dioxano o THF; en presencia de ácido toluenosulfónico o cloruro de hidrógeno que podría estar en cantidades catalíticas o estequiométricas; a una temperatura entre 80 y 160 °C. En otra realización tal, se prepararon compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula V en cualquiera de acetonitrilo, DMF, dioxano o THF; en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino o alcóxido de metal alcalino; en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, Pd₂dba₃, Pd(Ph₃)₄; opcionalmente en presencia de un ligando de fosfina tal como Xantphos o BINAP; a una temperatura entre 80 y 160 °C. Una realización preferida se describe por el Procedimiento B. Otra realización preferida se describe por el Procedimiento C.



Ejemplos

Métodos analíticos

5 Se obtuvieron espectros de RMN en un Bruker dpx400. Se llevó a cabo CL-EM (métodos A, B, G y H) en un Agilent 1100. Los disolventes usados fueron agua y acetonitrilo o metanol (0,1 % de ácido fórmico-pH bajo, 0,1 % de amoniaco-pH alto) con un volumen de inyección de 3 µl. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm. Se llevaron a cabo los métodos C, D, E, F de CL-EM en un Waters uPLC-SQD. La detección de matriz de fotodiodos fue entre 210 y 400 nm.

Método A

10 Columna: Waters Novapak C18, 3,9 x 150 mm, 4 µm.

Caudal: 1,0 ml / min.

El agua contiene 0,07 % de TFA.

Tabla 1

Tiempo (min)	Metanol (%)	Agua (%)
0	20,0	80,0
5	20,0	80,0
8	65,0	35,0
10	95,0	5,0
14	95,0	5,0
17	95,0	5,0

ES 2 651 150 T3

Método B

Columna: Phenomenex Gemini-C18, 4,6 x 150 mm, 5 µm

Caudal: 1,0 ml / min.

Los disolventes contienen 0,1 % de ácido fórmico.

5

Tabla 2

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0,00	95,0	5,0
11,00	5,0	95,0
13,00	5,0	95,0
13,01	95,0	5,0
16,00	95,0	5,0

Método C

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm.

Caudal: 0,5 ml / min.

10

Los disolventes contienen 0,1 % de amoniaco.

Tabla 3

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0,00	95,0	5,0
0,20	95,0	5,0
1,00	5,0	95,0
1,50	5,0	95,0
1,70	95,0	5,0
2,70	95,0	5,0
3,00	95,0	5,0

Método D

Como para el método C, excepto que los disolventes contienen 0,1 % de ácido fórmico.

15

Método E

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm.

Caudal: 1,2 ml / min.

Los disolventes contienen 0,1 % de amoniaco.

Tabla 4

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0,00	95,0	5,0
0,20	95,0	5,0

ES 2 651 150 T3

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
4,20	5,0	95,0
4,70	5,0	95,0
4,75	95,0	5,0
6,00	95,0	5,0

Método F

Como para el método E, excepto que los disolventes contienen 0,1 % de ácido fórmico.

Método G

5 Columna: Waters Novapak C18, 3,9 x 150 mm, 4 µm.

Caudal: 1,0 ml / min.

El agua contiene 0,07 % de TFA.

Tabla 5

Tiempo (min)	MeOH (%)	Agua (%)
0	5	95
2	5	95
5	12	88
6	40	60
7	95	5
10	95	5
12	60	40
13	5	95
15	5	95

10 Método H

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, 3,0 x 30 mm, 3 µm

Caudal: 1,2 ml / min.

Los disolventes contienen 0,1 % de ácido fórmico.

Tabla 6

Tiempo (min)	Agua (%)	ACN (%)
0,00	95,0	5,0
3,00	5,0	95,0
4,50	5,0	95,0
4,60	95,0	5,0
6,00	95,0	5,0

Tabla 7 Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
Ar	Arilo
ac	Acuoso
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bu	Butilo
BuLi	Butil-litio
Conc.	Concentrado
dba	Dibenciledenacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	<i>N,N</i> -Dimetilsulfóxido
DP	Captura de fármaco
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
ES ⁺	Ionización positiva por electropulverización
Et	Etilo
Éter	Dietil éter
eq	Equivalentes
h	Hora
HATU	Hexafluorofosfatometanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Cl ₅₀	Concentración de inhibición al 50 %
IPA	Alcohol isopropílico
iPr	Isopropilo
CL-EM	Cromatografía de líquidos - espectroscopía de masas
Me	Metilo
Mesilo	Cloruro de metanosulfonilo
min	Minutos
% en moles	Porcentaje molar
m/z	Relación masa a carga
RMN	Resonancia magnética nuclear

PBS	Solución salina tamponada con fosfato
Petróleo	Éter de petróleo 40-60
Ph	Fenilo
prep.	Preparativa
rpm	Revoluciones por minuto
ta	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención
sat.	Saturado
terc	Terciaria
TFA	Ácido trifluoroacético
TFFH	Hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Ts	Toluenosulfonilo
UPLC	Cromatografía de líquidos de ultra-resolución
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

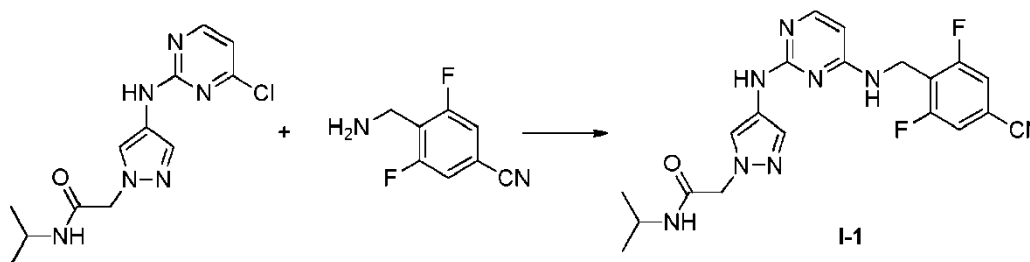
5 Los Procedimientos A-L describen cómo los compuestos representativos de fórmula (I) se sintetizaron y actúan de procedimientos generales por los que se sintetizaron todos los ejemplos. Un experto en la materia reconocería que cada ejemplo podría sintetizarse combinando estos procedimientos en una o más formas. Los compuestos de fórmula (I) se prepararon haciendo reaccionar productos intermedios (II) con aminas de fórmula (III) por el Procedimiento A, particularmente cuando los productos intermedios **II-1** y **II-2** proporcionaron el requisito R y R¹. Se prepararon compuestos de fórmula (I) adicionales haciendo reaccionar los productos intermedios de fórmula (IV) con derivados de aminopirazol de fórmula (V) por cualquiera de los Procedimiento B o C.

10 Se prepararon productos intermedios de fórmula (II) por el Procedimiento D. Los derivados de amina de fórmula (III) estuvieron o bien comercialmente disponibles o bien se prepararon por el Procedimiento E. Se prepararon productos intermedios de fórmula (IV) mediante los Procedimientos F1-F3. Los compuestos de aminopirazol de fórmula (V) estuvieron o bien comercialmente disponibles o bien se prepararon mediante los Procedimientos G1-G3. Los bromuros de fórmula (VI) estuvieron o bien comercialmente disponibles o bien se prepararon por los Procedimiento H.

15 Los compuestos de fórmula (I) podrían ellos mismos usarse como productos intermedios para sintetizar los ejemplos adicionales de fórmula (I). Los Ejemplos **I-81** y **I-2** se convirtieron en amidas con fórmula (I) mediante los Procedimientos I, J1, J2 y K.

Procedimiento A: Síntesis del ejemplo I-1

2-(4-((4-(4-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-Isopropilacetamida **I-1**

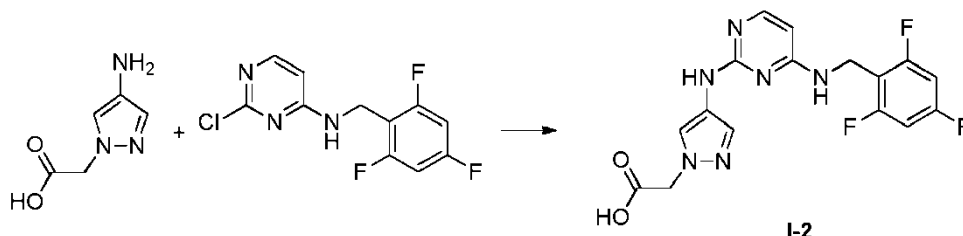


20 Se calentó una solución de 2-(4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida (120 mg, 0,41 mmoles) (**II-1**, preparada por el Procedimiento D), 4-(aminometil)-3,5-difluorobenzonitrilo (68 mg, 0,41 mmoles) (**III-1**, preparado por el Procedimiento E) y TsOH (56 mg, 0,33 mmoles) en dioxano (2 ml) a 160 °C durante 2 h,

luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con Na₂CO₃ (ac), se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío y se purificó por CCF prep. (5-10 % v/v de MeOH / DCM) proporcionando 2-(4-((4-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **I-1** (50 mg, 29%) como un sólido blanco. CL-EM (Método A), RT = 8,02 min. (ES⁺) 427.

5 Procedimiento B: Síntesis del ejemplo I-2

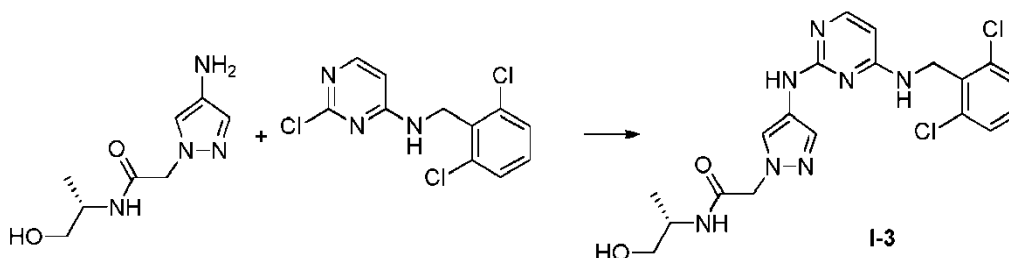
Ácido 2-(4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético **I-2**



Se agitó a reflujo una solución de 2-cloro-N-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-4-amina **IV-1** (0,5 g, 1,8 mmoles, preparada por el Procedimiento F1), clorhidrato de ácido 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acético (0,45 g, 2 mmoles) y TsOH (0,38 g, 2 mmoles) en dioxano anhidro durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se suspendió con agua. El precipitado resultante se filtró y se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa proporcionando ácido 2-(4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético **I-2** (0,3 g, 0,8 mmoles) como un sólido blanco. CL-EM (Método D), RT = 0,75 min. (ES⁺) 379.

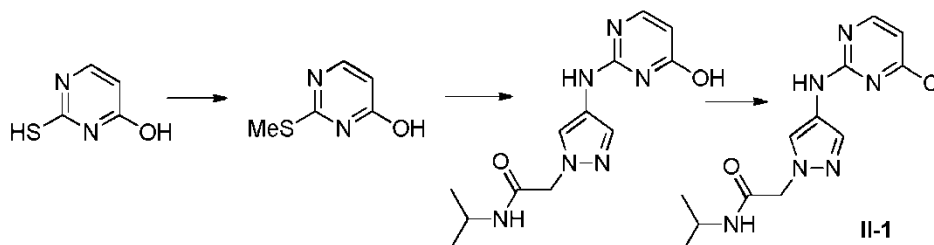
15 Procedimiento C: Síntesis del ejemplo I-3

(S)-2-(4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida **I-3**



Se calentó a reflujo una mezcla de 2-cloro-N-(2,6-diclorobencil)pirimidin-4-amina (120 mg, 0,41 mmoles), (S)-2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida **V-1** (110 mg, 0,54 mmoles, preparada por el Procedimiento G1), Xantphos (47 mg, 0,08 mmoles), Pd₂dba₃ (37 mg, 0,04 mmoles) y carbonato de cesio (333 mg, 1,02 mmoles) en dioxano (40 ml) bajo nitrógeno. Tras completarse, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con solución acuosa de carbonato sódico, luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (0-10 % v/v [10 % de NH₃ en MeOH] / DCM) proporcionando (S)-2-(4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida **I-3** (60 mg, 25 %). CL-EM (Método A), RT = 8,32 min. (ES⁺) 450.

25 Procedimiento D: Síntesis de productos intermedios de fórmula (II)



Etapa (i) 2-(metiltio)pirimidin-4-ol

Se agitó una mezcla de yoduro de metilo (66 g, 0,47 moles) y 2-mercaptopirimin-4-ol (50 g, 0,39 moles) en agua (500 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, luego se añadió ácido acético para acidificar la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío proporcionando 2-(metiltio)pirimidin-4-ol (40 g, rendimiento del 72 %) como un sólido blanco.

Etapa (ii) 2-(4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida

5 S calentó una mezcla de 2-(metilitio)pirimin-4-ol (8,0 g, 56 mmoles), 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **V-3** (10,3 g, 56,5 mmoles, preparada por el Procedimiento G2) y trietilamina (11,4 g, 110 mmoles) en diglima (100 ml) a 160 °C durante 24 h, luego se concentró a vacío. El residuo se suspendió con agua y el sólido se recogió por filtración y se secó dando un primer cultivo de 2-(4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida. El filtrado se ajustó a pH 7, luego se extrajo con n-butanol y se concentró a vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo y se secó proporcionando un segundo cultivo (rendimiento total 10 g, 64 %).

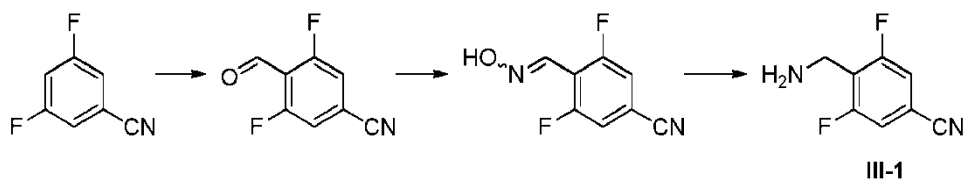
Etapa (iii) 2-(4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **II-1**

10 A una mezcla de 2-(4-(4-hidroxipirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida (6,0 g, 22 mmoles) en acetonitrilo (300 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (12 ml, 48 mmoles), luego POCl₃ (10 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h, luego se concentró a vacío. El residuo se suspendió con agua y se ajustó a pH 9 con hidrogenocarbonato de sodio acuoso. El sólido restante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna (50 % v/v de DCM / acetato de etilo) proporcionando 2-(4-(4-cloropirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **II-1** (2,30 g, 36 %) como un sólido blanco. CL-EM (Método A), RT = 8,28 min. (ES⁺) 295.

15 Por este procedimiento se sintetizaron dos productos intermedios como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8 Productos intermedios de fórmula (II) preparados por el Procedimiento D

II-1	
II-2	

Procedimiento E: Síntesis de derivados de metilamina de fórmula (III)

20 Etapa (i) 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo

Se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 4,4 ml) a una solución con agitación de DIPEA (1,1, 11 mmoles) en THF seco (100 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió 3,5-difluorobenzonitrilo (1,39 g, 10 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, entonces se añadió DMF (877 mg, 12 mmoles) y la reacción continuó durante 0,5 h adicionales antes de la adición de 10 % v/v de ácido acético acuoso (20 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo y entonces se concentró a vacío proporcionando 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (1,29 g, 77 %) como un sólido amarillo.

Etapa (ii) 3,5-difluoro-4-((hidroxiimino)metil)benzonitrilo

30 Se calentó una mezcla de 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (500 mg, 3,0 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (207 mg, 3,0 mmoles) y acetato de potasio (586 mg, 6,0 mmoles) en metanol (10 ml) a 60 °C durante 1 h, luego se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM) proporcionando 3,5-difluoro-4-((hidroxiimino)metil)benzonitrilo (130 mg, 0,7 mmoles) como un sólido blanco.

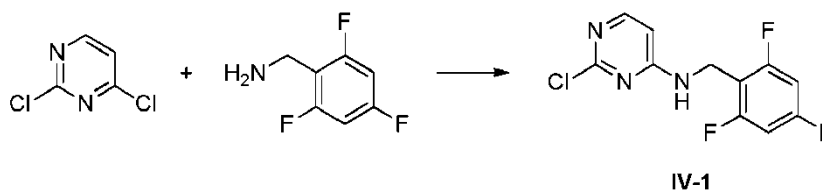
Etapa (iii) 4-(aminometil)-3,5-difluorobenzonitrilo

Se añadió un exceso de polvo de cinc a una mezcla con agitación de 3,5-difluoro-4-((hidroxiimino)metil)benzonitrilo (130 mg, 0,7 mmoles) en ácido acético (10 ml), luego se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se basificó mediante la adición de amoníaco acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío proporcionando 4-(aminometil)-3,5-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,6 mmoles) como aceite incoloro.

Por este método se sintetizaron productos intermedios con fórmula (III) como se muestra en la Tabla 9.

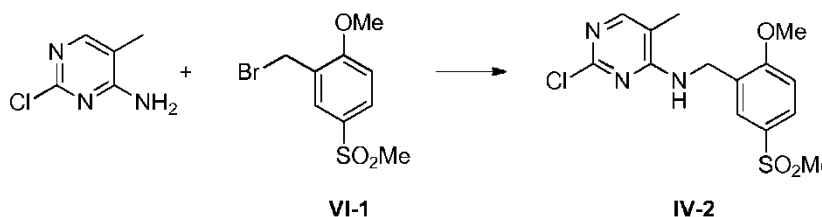
Tabla 9 Productos intermedios de fórmula (III) preparados por el Procedimiento E

III-1	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	
III-7	
III-8	

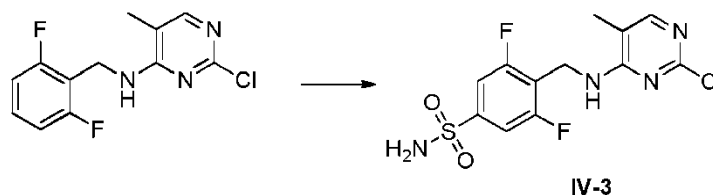
Procedimiento F1: Síntesis de productos intermedios de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (III)*2-cloro-N-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-4-amina IV-1*

5 Se añadió gota a gota 2,4,6-trifluorobencilamina (5 g, 31 mmoles) a una suspensión con agitación de 2,4-dicloropirimidina (4,6 g, 31 mmoles) y DIPEA (5,4 ml, 62 mmoles) en IPA (100 ml) a 0 °C, luego la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se recogió y se lavó con dietil éter proporcionando la primera cosecha de 2-cloro-N-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-4-amina **IV-1**. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (0-30 % v/v de acetato de etilo / petróleo) proporcionando una segunda cosecha (rendimiento total 5,3 g, 62 %). CL-EM (Método F), RT = 2,27 min. (ES⁺) 274.

10 Por este método, se prepararon todos los productos intermedios requeridos de fórmula **IV**, excepto **IV-2** y **IV-3**, que se prepararon mediante los procedimientos F2 y F3 respectivamente.

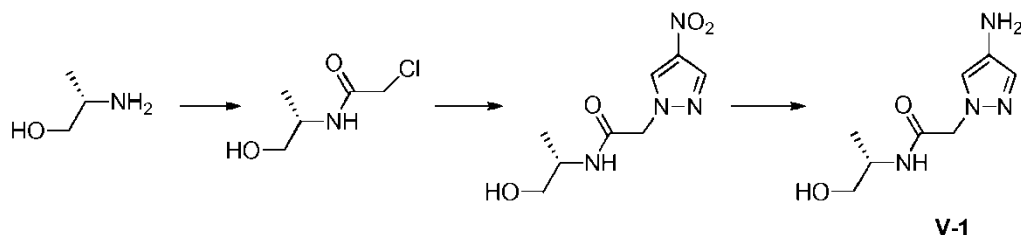
Procedimiento F2: Síntesis de productos intermedios de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula VI*2-cloro-N-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-5-metilpirimidin-4-amina*

15 Se añadió 2-(bromometil)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno **VI-1** (1 g, 3,6 mmoles, preparada por el Procedimiento H) a una solución con agitación de 2-cloro-5-metilpirimidin-4-amina (1 g, 6,9 mmoles) y K₂CO₃ (1 g, 7,2 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se calentó durante la noche a 100 °C. La mezcla se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / petróleo) proporcionando 2-cloro-N-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-5-metilpirimidin-4-amina como un sólido amarillo. CL-EM (Método C) RT = 0,93 min (ES⁺) 342.

Procedimiento F3: Síntesis del producto intermedio IV-3*4-(((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)-3,5-difluorobencenosulfonamida III-9*

25 Se agitó una solución de 2-cloro-N-(2,6-difluorobencil)-5-metilpirimidin-4-amina (393 mg, 1,5 mmoles, preparada por el Procedimiento F1) en ácido clorosulfónico (2 ml) a 100 °C durante 5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se agitó con amoníaco (28 % acuoso, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo / agua, pH alto) proporcionando 4-(((2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)-3,5-difluorobencenosulfonamida **IV-3** como una goma rosa pálida (43 mg, 8,5 %). CL-EM (Método C) RT = 3,0 min (ES⁺) 349.

30

Procedimiento G1: Síntesis de productos intermedios de aminopirazol de fórmula (V)**Etapa (i) (S)-2-cloro-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida**

5 A una solución con agitación de (S)-2-aminopropan-1-ol (10 g, 0,13 moles) en agua a 0 °C se añadió simultáneamente una solución de cloruro de cloroacetilo (18 g, 0,16 moles) en diclorometano (50 ml) e hidróxido sódico acuoso 1,6 M (100 ml) gota a gota durante 1 h. El diclorometano se eliminó a presión reducida, entonces la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando (S)-2-cloro-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida (16,2 g, 83%) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

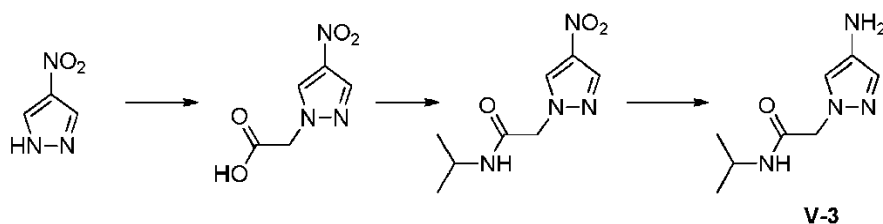
10 Etapa (ii) (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida

Se añadieron 2-cloro-N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)acetamida (700 mg, 4,64 mmoles), yoduro de potasio (960 mg, 5,8 mmoles) y carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (436 mg, 3,86 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), entonces la mezcla se calentó a 160 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se combinó con aquellas de las 13 otras reacciones idénticas, se diluyó con agua, luego se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna (3 % v/v de MeOH / DCM) proporcionando (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida (7,9 g, 64 %) como un sólido blanco.

Etapa (iii) (S)-2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida V-1

20 Se agitó una mezcla de N-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida (4 g, 17,5 mmoles) y 10 % de Pd/C (500 mg) en THF (50 ml) durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el Pd/C a través de filtración y el filtrado se concentró a vacío proporcionando (S)-2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida **V-1** (3,5 g, 100%) como un sólido gris que se usó sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,76 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

25 Procedimiento G2: Síntesis de productos intermedios de aminopirazol de fórmula V**Etapa (i) ácido 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acético**

30 Se añadió una solución de hidróxido potásico (32,7 g, 0,58 moles) en agua (100 ml) a una mezcla con agitación de 4-nitro-1H-pirazol (30 g, 0,27 moles) en acetona (500 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió una solución de ácido 2-bromoacético (38,7 g, 0,27 moles) en acetona (100 ml) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se diluyó con agua, luego se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se concentró a vacío. El residuo se extrajo adicionalmente con diclorometano y metanol y la fase orgánica combinada se concentró a vacío proporcionando ácido 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acético (40 g, 88 %).

35 Etapa (ii) N-isopropil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida

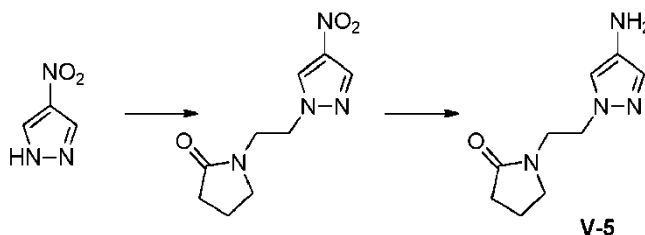
40 Se añadieron cloruro de oxalilo (29,6 g, 234 mmoles) y DMF (varias gotas) a una mezcla con agitación de ácido 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acético (20 g, 117 mmoles) en diclorometano (200 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 h. Entonces, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se diluyó con THF (100 ml). Esta solución se añadió a una solución con agitación de trietilamina (23,7 g, 234 mmoles) e *iso*-propilamina (10,4 g, 176 mmoles) en THF (200 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el

residuo se diluyó con ácido clorhídrico 1 M a pH <4. El sólido se filtró, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y se secó en una estufa de vacío proporcionando N-isopropil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida como un sólido amarillo (18 g, 84,8 mmoles).

Etapa (iii) 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **V-3**

- 5 Se agitó una mezcla de N-isopropil-2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetamida (12 g, 56,5 mmoles) y Pd/C (1 g) en THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h, luego se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío, proporcionando 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida **V-3** (10,3 g, 100 %). CL-EM (Método A), RT = 1,42 min. (ES⁺) 183.

Procedimiento G3: Síntesis de productos intermedios de aminopirazol de fórmula (V)



10

Etapa (i) 1-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona

- 15 Se añadió 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (0,72 g, 4,8 mmoles) a una solución de carbonato de potasio (1,2 g, 8,7 mmoles), 4-nitro-1H-pirazol (0,5 g, 4,4 mmoles) en acetonitrilo seco (4 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. El disolvente se concentró a vacío, entonces el residuo se suspendió en agua, se recogió por filtración y se secó a vacío proporcionando 1-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona (0,21 g, 0,9 mmoles). CL-EM (Método H), RT = 1,23 min. (ES⁺) 225.

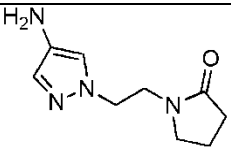
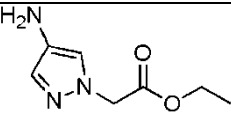
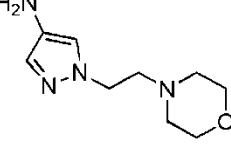
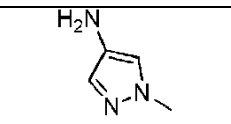
Etapa (ii) 1-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona **V-5**

- 20 Se agitó una mezcla de 1-(2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona (0,21 g, 0,9 mmoles) y Pd/C (50 mg) en etanol (20 ml) durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, entonces se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío proporcionando 1-(2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona **V-5** (0,19 g, 100 %) como un aceite púrpura. CL-EM (Método C), RT = 0,38 min. (ES⁺) 195.

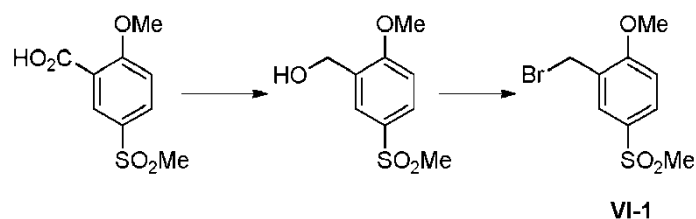
Por estos métodos, se sintetizaron productos intermedios de fórmula (V) como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10 Productos intermedios de fórmula (V) preparados mediante los Procedimientos G1-G3

	Estructura	Procedimiento
V-1		G1
V-2		G1
V-3		G2
V-4		G2

	Estructura	Procedimiento
V-5		G3
V-6		G3
V-7		G3
V-8		G3

Procedimiento H: Síntesis de bromuro de productos intermedios de bencilo de fórmula (VI)



Etapa (i) 2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)metanol

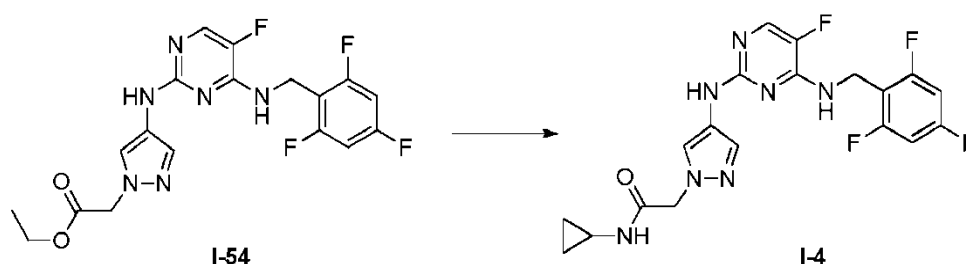
- 5 Se añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1 M (44 ml, 2 eq) a una solución con agitación de ácido 2-metoxi-5-(metilsulfonil)benzoico (5 g, 1 eq) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C. Después de 16 h, la reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con DCM, entonces la fase orgánica combinada se concentró a vacío proporcionando 2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)metanol como un sólido blanco (4,9 g). CL-EM (Método D) RT= 0,75 min. (ES)²14.

Etapa (ii) 2-(bromometil)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno VI-1

- 10 Se añadió tribromuro de fósforo (1,4 ml, 1 eq) a una solución con agitación de (2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (3,3 g, 15,3 mmoles, 1 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se extinguió con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica separada se filtró a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando 2-(bromometil)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)benceno VI-1 (3,1 g) como un sólido blanquecino. CL-EM (Método D), RT = 0,98 min. (ES)⁺ 296.
- 15

Procedimiento I: Interconversión de compuestos de fórmula I: Ejemplo I-4

N-ciclopropil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida

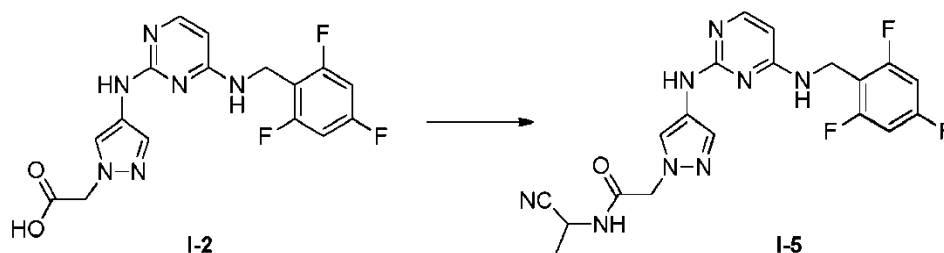


Se mezclaron 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **I-54**

(97 mg, 0,23 mmoles, preparado por el Procedimiento B), ciclopropilamina (0,5 ml, 7,2 mmoles) y ácido clorhídrico conc. (2 gotas) en un recipiente y luego se calentó en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. El precipitado resultante se recogió, se trituró en acetato de etilo, se filtró, se lavó con éter y metanol proporcionando N-ciclopropil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida **I-4** (24 mg, 0,05 mmoles) como un sólido blanco. CL-EM (Método B), RT = 5,88 min. (ES⁺) 436.

Procedimiento J1: Interconversión de compuestos de fórmula I: Ejemplo I-5

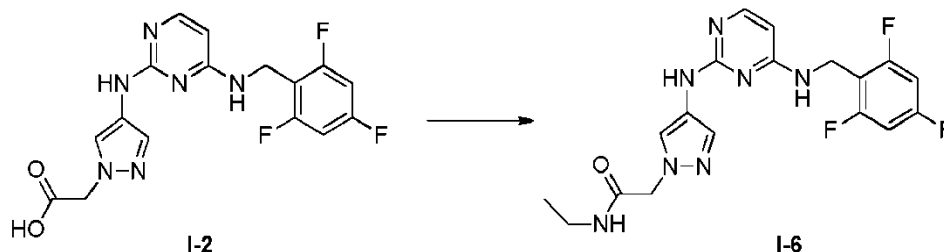
N-(1-cianoetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida **I-5**



Se agitó una solución de ácido 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético **I-2** (0,1 g, 0,26 mmoles, preparada por el Procedimiento B), DIPEA (0,15 ml, 0,8 mmoles), clorhidrato de 2-aminopropanonitrilo (34 mg, 0,3 mmoles), solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en DMF) (0,17 g, 0,5 mmoles) en DMF durante la noche a temperatura ambiente, entonces se extrajo en agua y se lavó con DCM. La fase acuosa se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se concentró a vacío y se purificó por HPLC prep. proporcionando *N*-(1-cianoetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida **I-5** (80 mg, 0,18 mmoles). CL-EM (Método B), RT = 5,15 min. (ES⁺) 431.

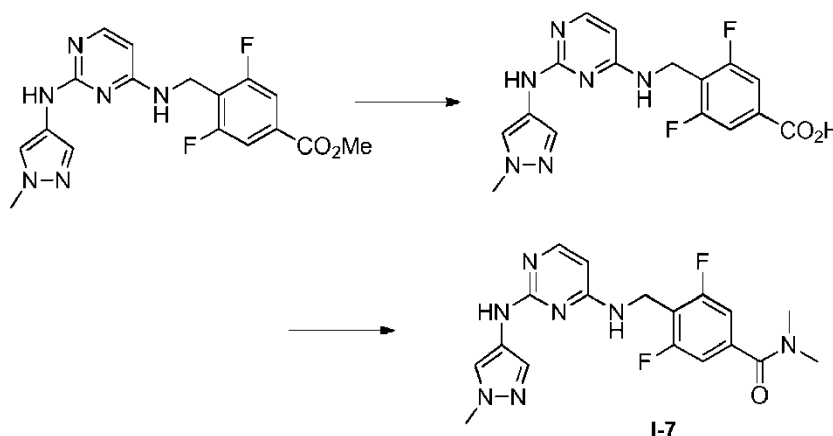
Procedimiento J2: Interconversión de compuestos de fórmula I: Ejemplo I-6

N-etil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida **I-6**



Se agitó una mezcla de ácido 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético **I-2** (80 mg, 0,21 mmoles, preparada por el Procedimiento B), DIPEA (187 µl, 1,06 mmoles) y TFFH (61 mg, 0,23 mmoles) en dioxano (4 ml) durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió etilamina (2 M en THF, 529 µl, 1,06 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a vacío y se purificó por HPLC prep. proporcionando *N*-etil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida **I-6** (8,8 mg, 0,02 mmoles). CL-EM (Método B), RT = 5,23 min. (ES⁺) 406.

Procedimiento K: Interconversión de compuestos de fórmula I: Ejemplo I-7



Etapa (i) ácido 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoico

Se añadió NaOH (ac) 2 M (2 ml, 4 mmoles) a una mezcla con agitación de 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoato de metilo (370 mg, 1 mmol, preparada por el Procedimiento A) en 3:1 v/v de THF / MeOH (40 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se concentró a vacío proporcionando ácido 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoico (teóricamente 360 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

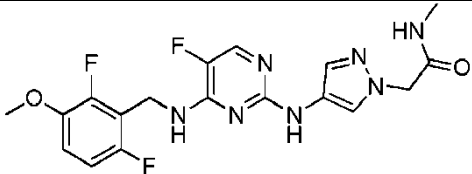
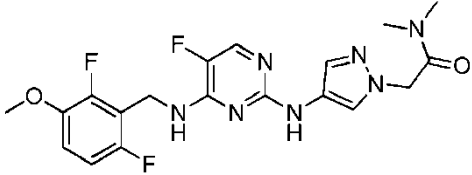
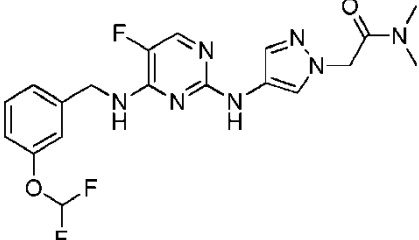
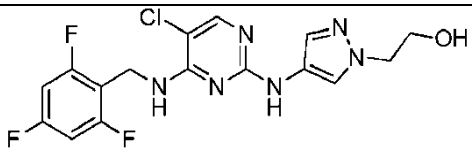
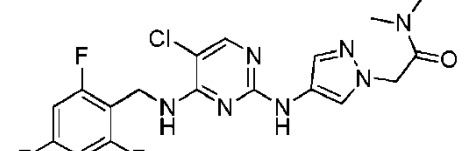
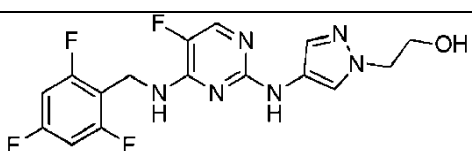
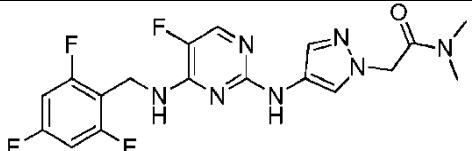
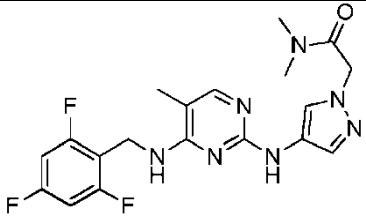
Etapa (ii) 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbenzamida I-7

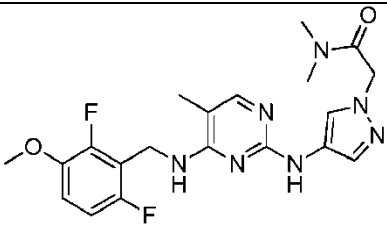
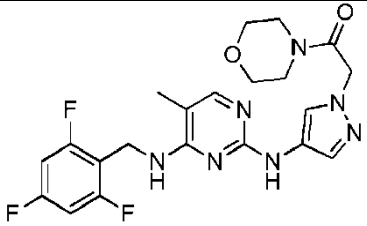
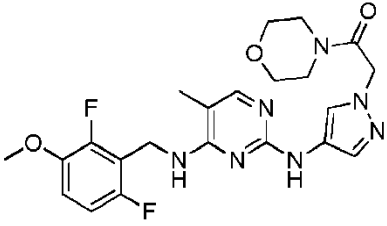
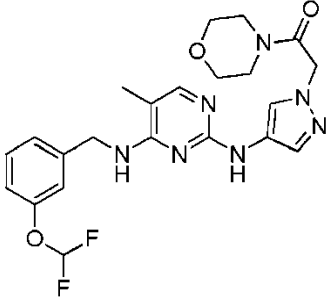
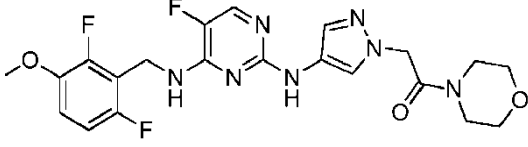
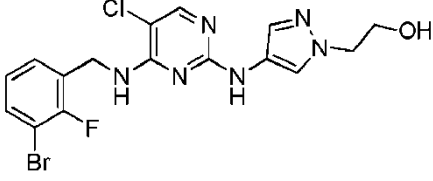
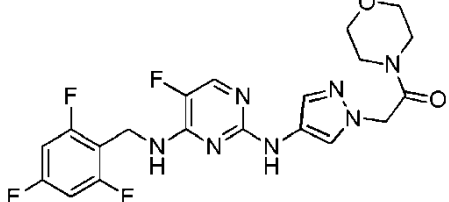
Se agitó una mezcla de ácido 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzoico (bruto de la etapa i, teórico 60 mg, 0,17 mmoles), HATU (82 mg, 0,22 mmoles), DIPEA (43 mg, 0,33 mmoles) y dimetilamina (exceso) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche, entonces se añadieron adicionalmente DMF, HATU, DIPEA y dimetilamina para completar la reacción. Después de 5 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se concentró a vacío y se purificó por CCF prep. (10% v/v de MeOH / DCM) proporcionando 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbenzamida I-7 (30 mg, 0,07 mmoles) como un sólido blanco. CL-EM (Método A), RT = 7,79 min. (ES⁺) 388.

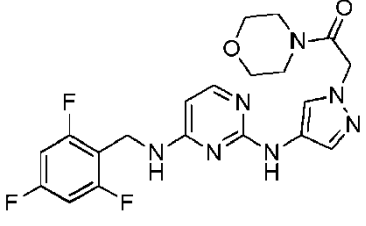
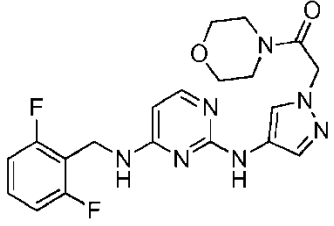
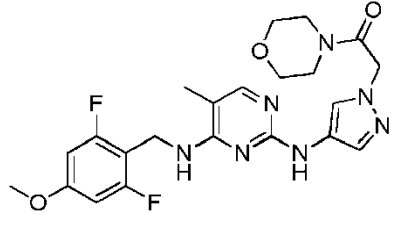
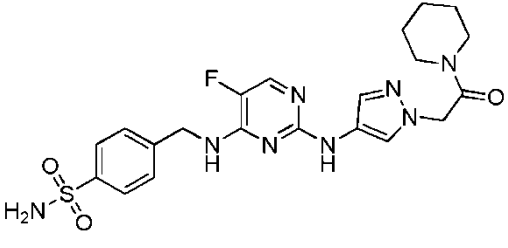
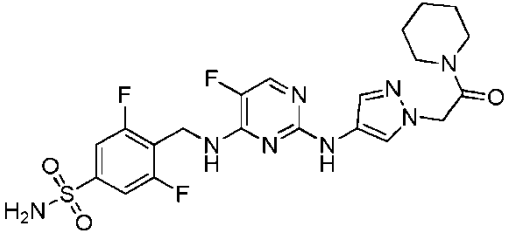
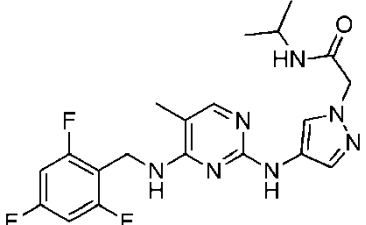
Usando estos procedimientos podrían prepararse ejemplos adicionales como se muestra en la Tabla 11.

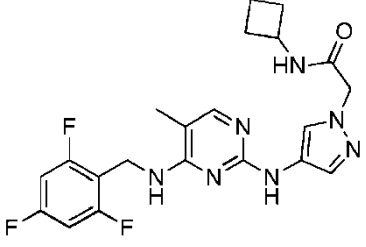
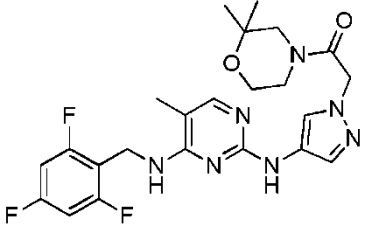
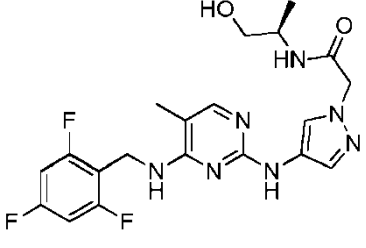
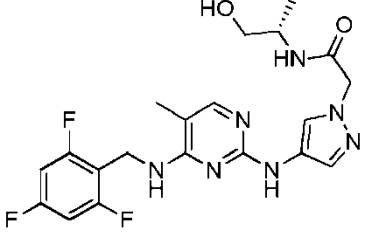
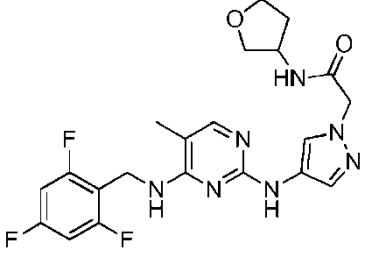
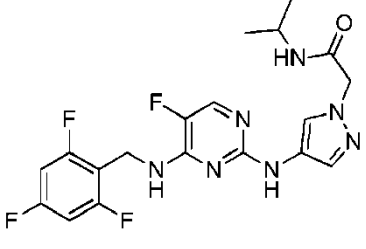
Tabla 11 Tabla de Ejemplos

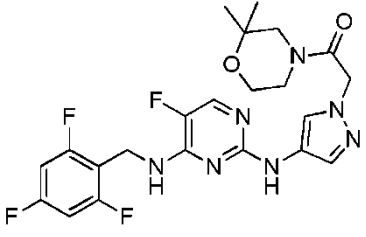
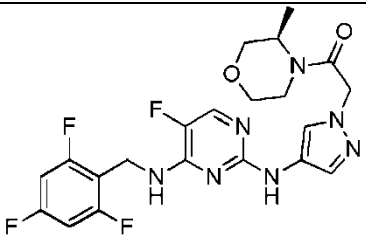
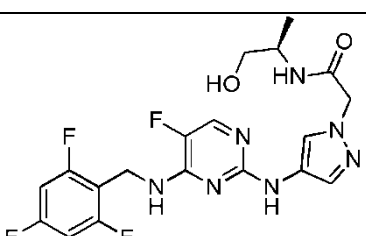
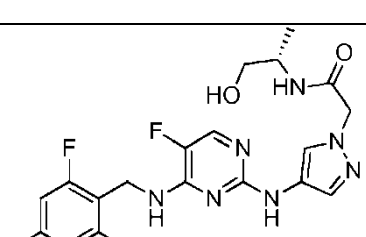
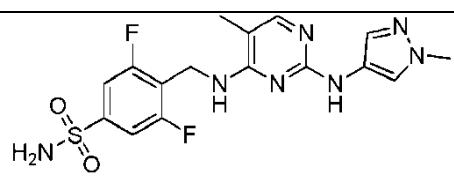
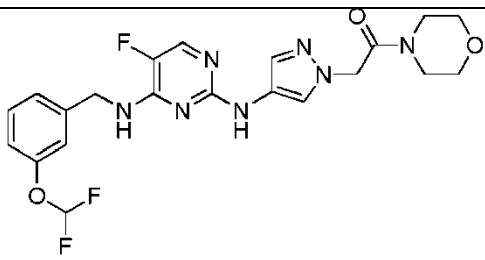
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-8		C	0,69	404
I-9		C	0,67	408
I-10		C	0,73	477
I-11		B	5,78	491

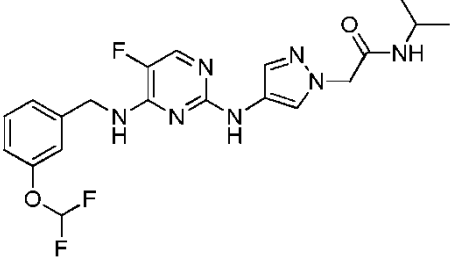
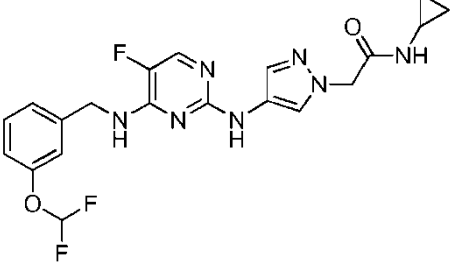
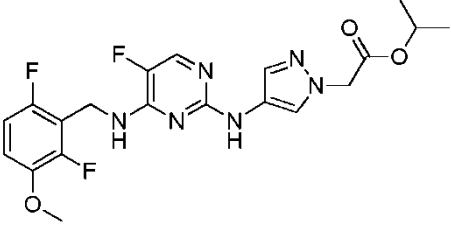
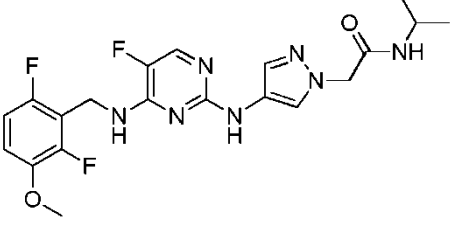
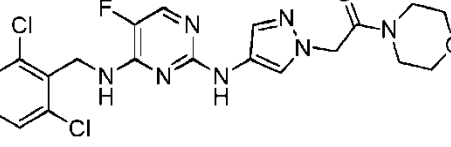
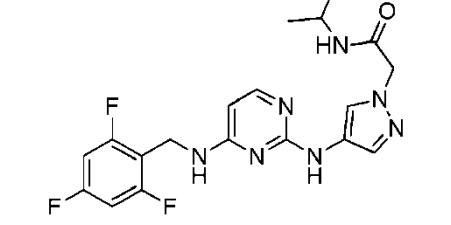
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-12		B	5,02	422
I-13		B	5,20	436
I-14		B	5,57	436
I-15		B	5,63	399
I-16		F	5,83	440
I-17		F	4,89	383
I-18		F	5,17	424
I-19		C	0,96	420

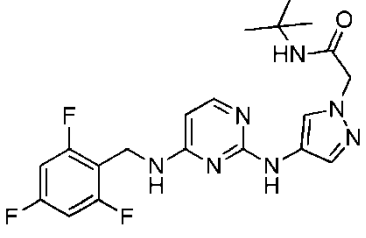
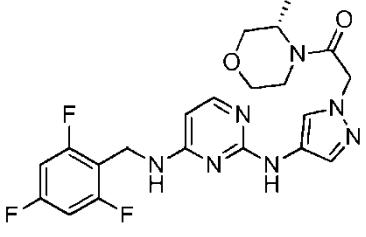
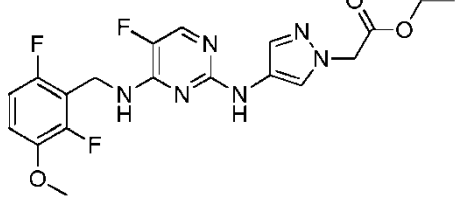
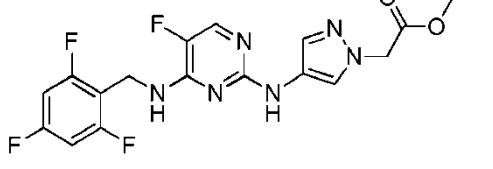
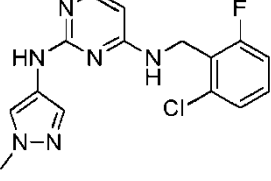
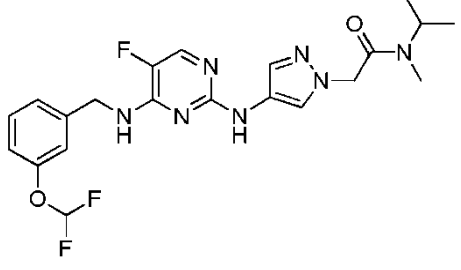
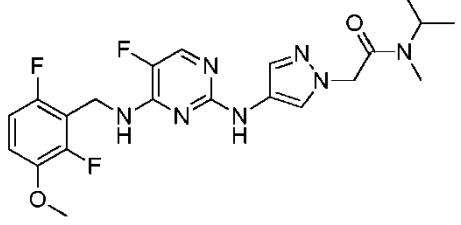
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-20		C	0,94	432
I-21		C	0,96	462
I-22		C	0,94	474
I-23		C	0,78	474
I-24		F	5,03	478
I-25		B	6,11	441
I-26		B	4,83	466

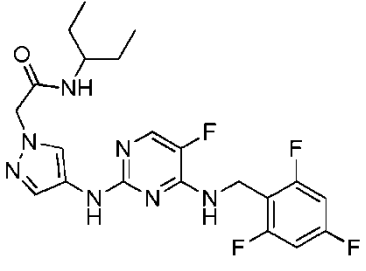
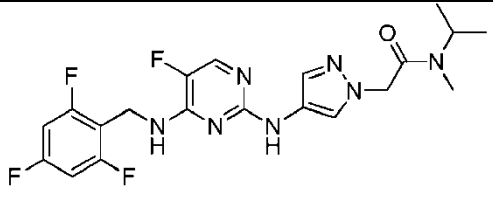
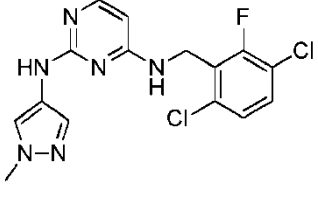
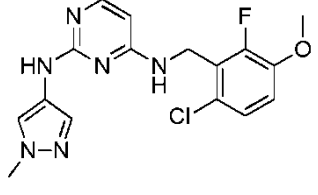
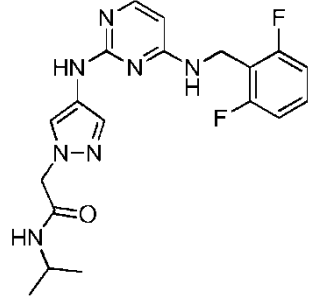
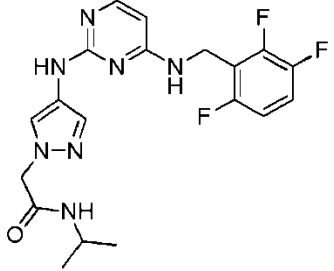
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-27		E	2,04	448
I-28		C	0,91	430
I-29		C	0,96	474
I-30		F	3,63	489
I-31		F	3,98	525
I-32		C	1,00	434

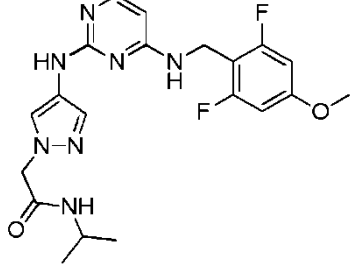
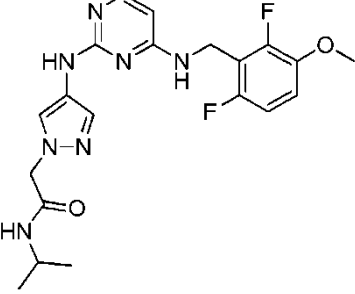
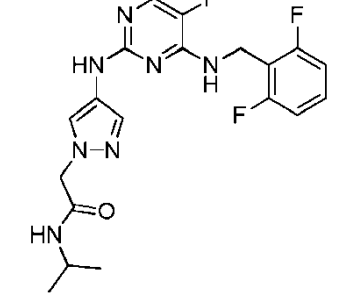
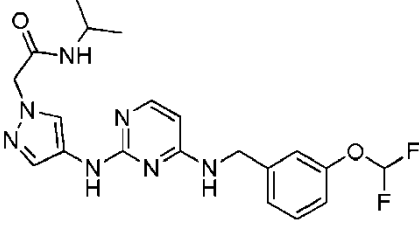
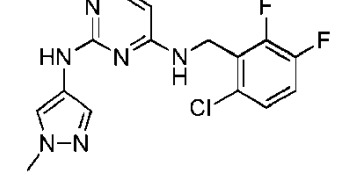
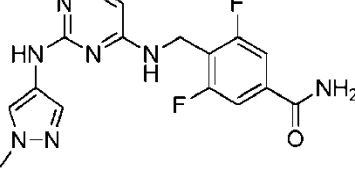
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-33		C	1,03	446
I-34		C	1,01	490
I-35		C	0,93	450
I-36		C	0,93	450
I-37		C	0,96	462
I-38		B	5,67	438

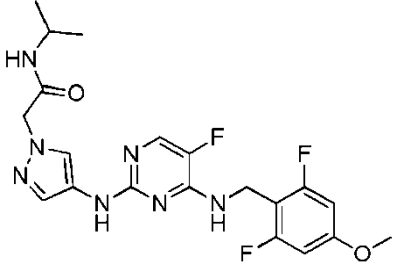
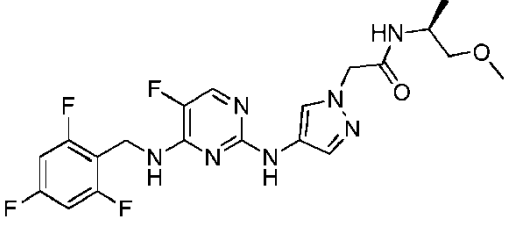
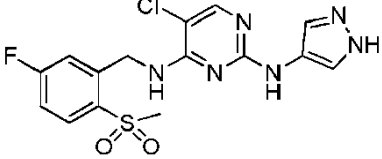
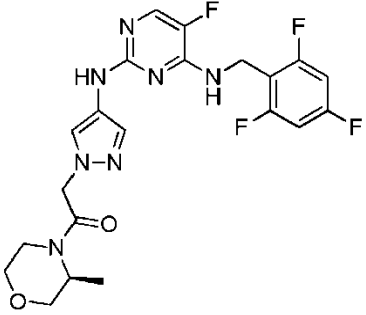
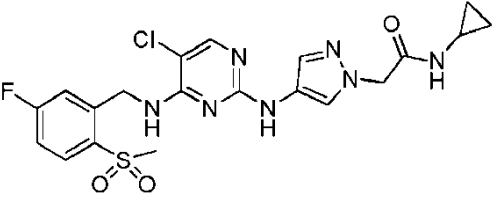
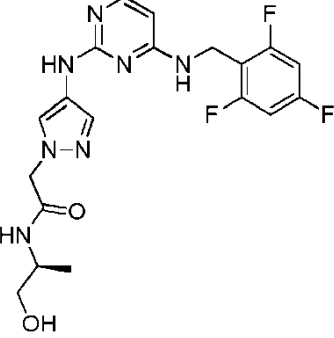
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-39		B	5,81	494
I-40		C	0,99	480
I-41		C	0,93	454
I-42		C	0,93	454
I-43		F	4,32	410
I-44		B	5,37	478

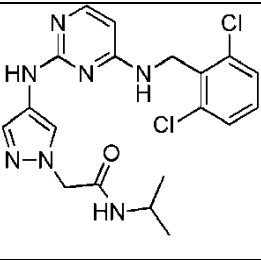
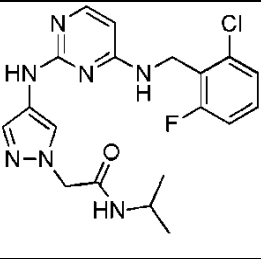
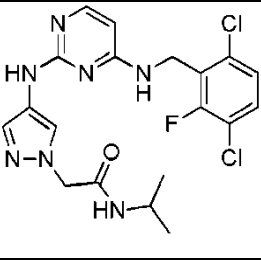
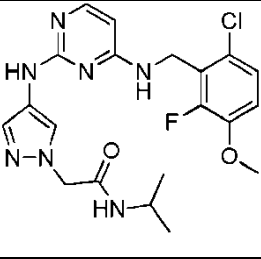
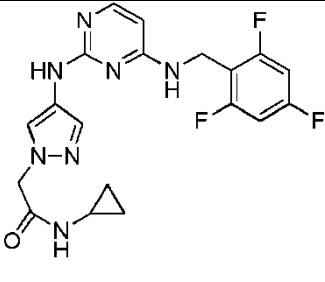
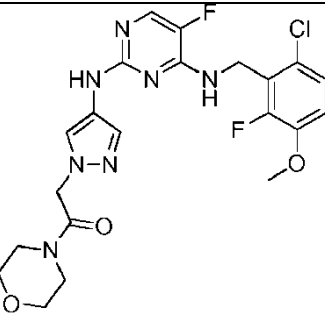
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-45		E	2,34	450
I-46		B	5,60	448
I-47		E	2,63	451
I-48		B	5,72	450
I-49		F	0,97	480
I-50		C	0,96	420

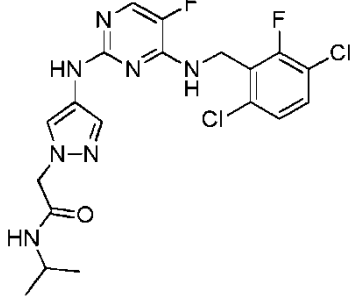
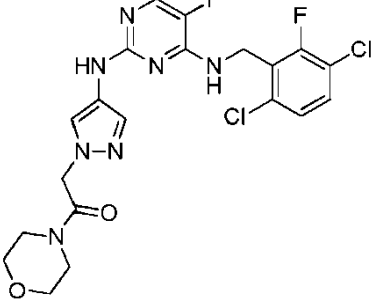
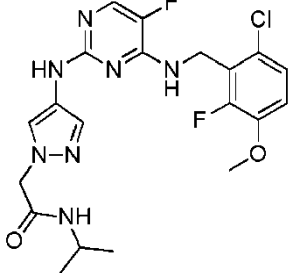
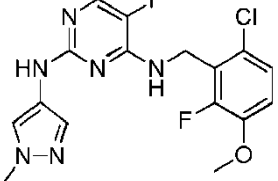
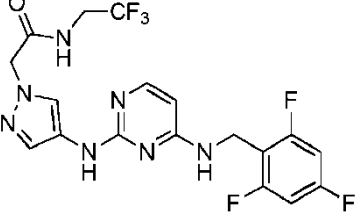
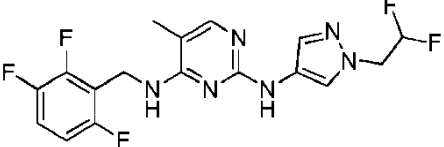
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-51		B	5,95	434
I-52		B	5,46	462
I-53		B	6,09	437
I-54		B	6,31	425
I-55		A	8,38	333
I-56		B	6,07	464
I-57		B	5,71	464

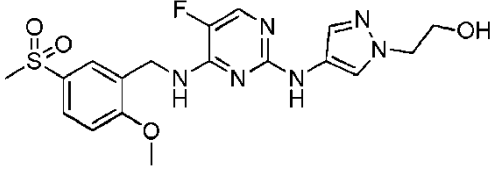
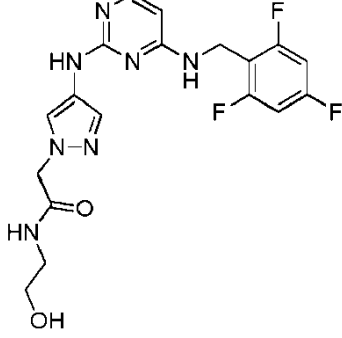
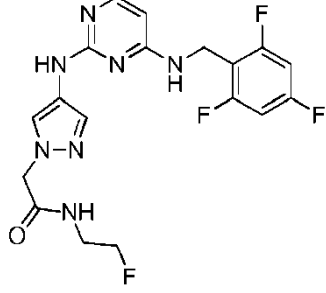
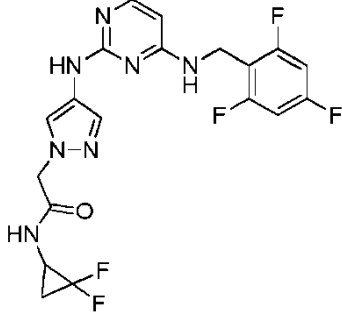
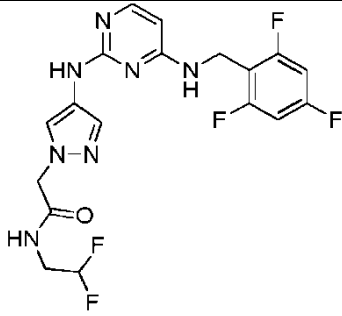
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-58		C	1,05	466
I-59		B	6,05	452
I-60		A	8,61	367
I-61		A	8,41	363
I-62		B	5,38	402
I-63		B	5,31	420

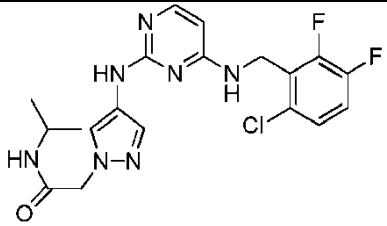
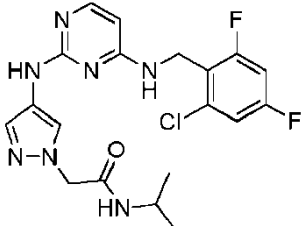
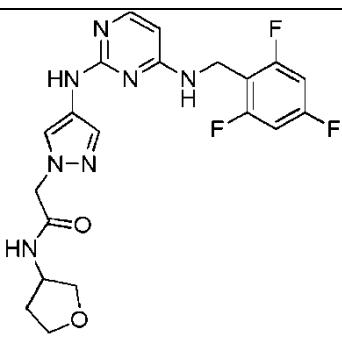
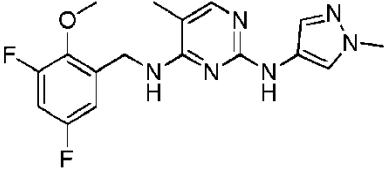
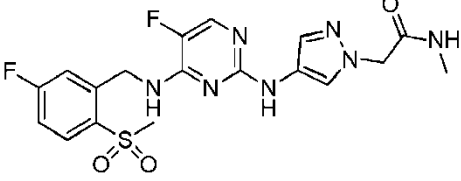
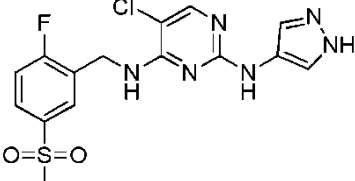
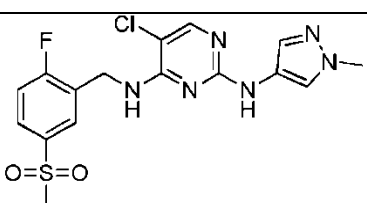
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-64		B	5,55	432
I-65		B	5,43	432
I-66		B	5,56	420
I-67		B	5,64	432
I-68		A	8,40	351
I-69		A	7,30	360

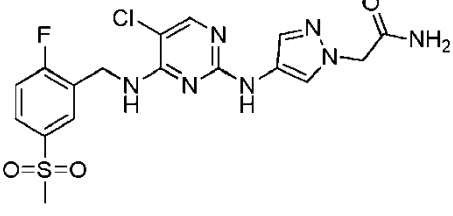
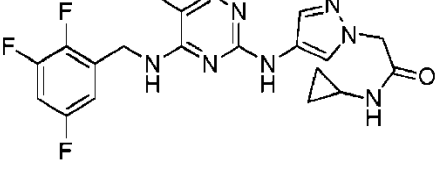
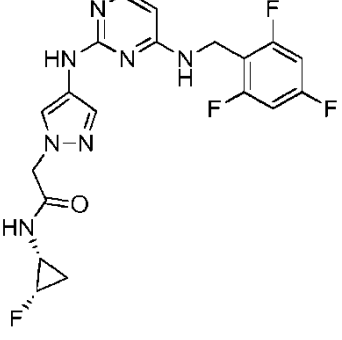
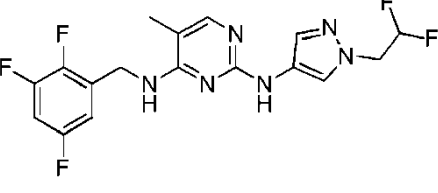
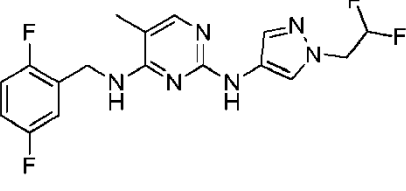
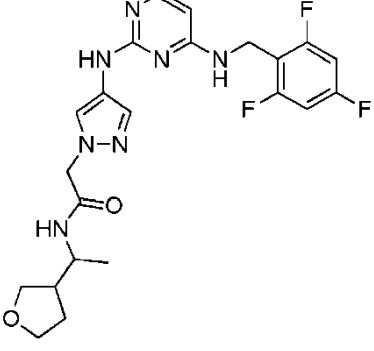
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-70		B	5,62	450
I-71		C	0,97	468
I-72		C	0,94	397
I-73		B	5,65	480
I-74		C	0,92	494
I-75		B	4,97	436

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-76		A	8,57	434
I-77		A	8,43	418
I-78		A	8,66	452
I-79		A	8,44	448
I-80		B	5,13	418
I-81		B	5,47	494

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-82		B	6,34	470
I-83		B	5,88	498
I-84		B	5,80	466
I-85		B	5,90	381
I-86		F	1,69	460
I-87		B	5,89	399

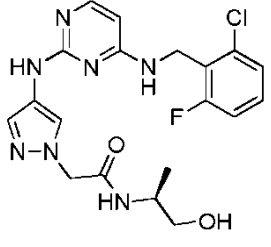
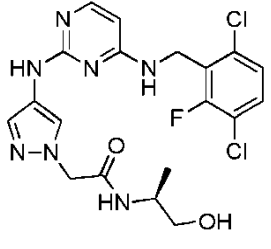
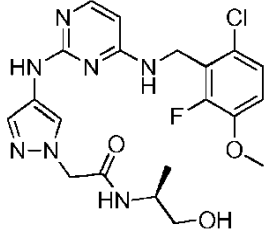
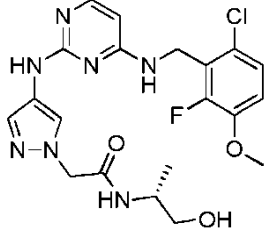
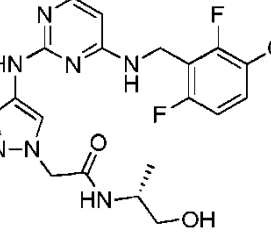
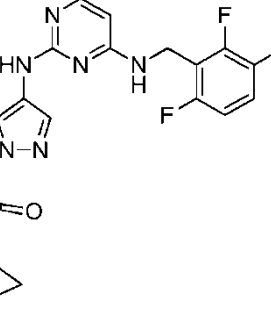
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-88		C	0,82	437
I-89		B	4,74	422
I-90		B	5,07	424
I-91		B	5,48	454
I-92		B	5,30	442

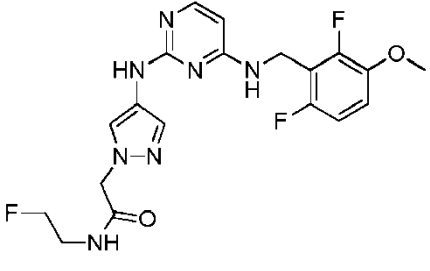
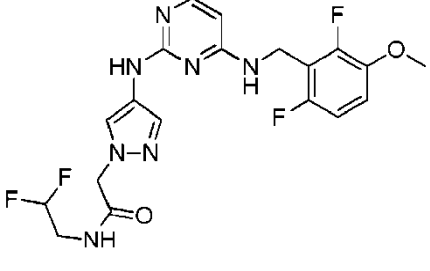
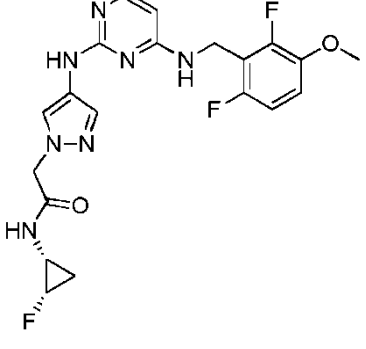
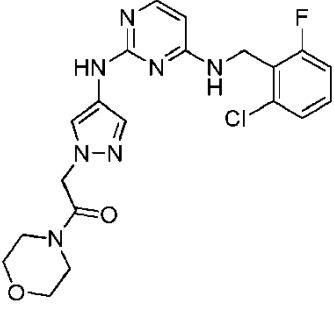
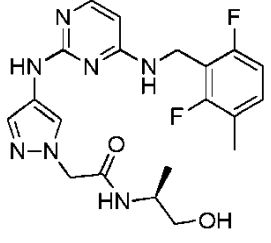
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-93		A	8,45	436
I-94		A	8,53	436
I-95		B	5,20	448
I-96		B	5,65	361
I-97		C	0,84	452
I-98		C	0,87	397
I-99		C	0,91	411

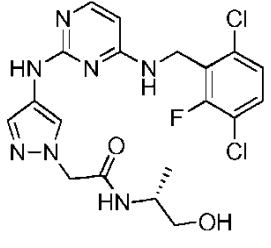
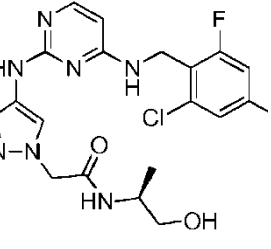
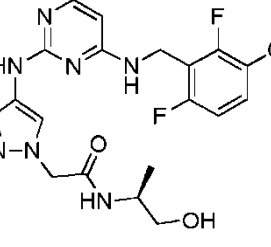
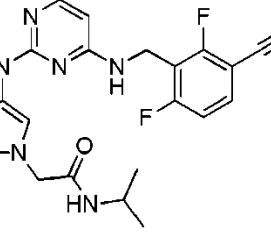
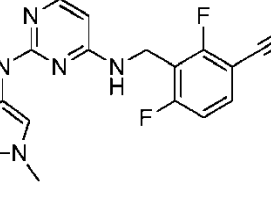
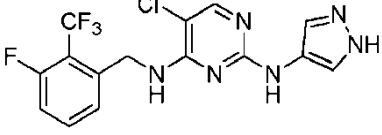
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-100		C	0,83	454
I-101		B	5,80	432
I-102		B	5,14	436
I-103		B	5,96	399
I-104		B	5,70	381
I-105		B	5,40	476

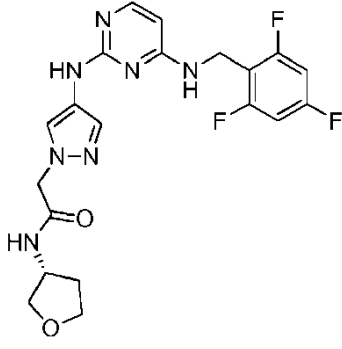
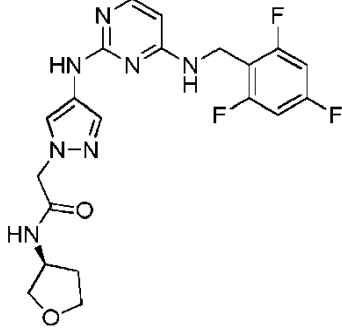
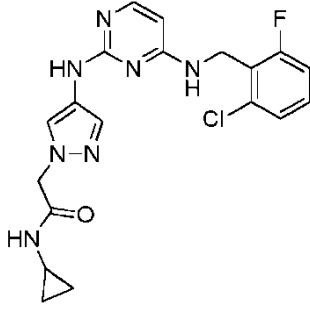
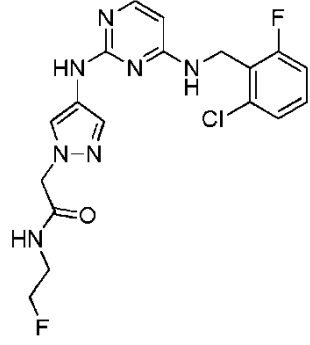
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-106		A	8,11	434
I-107		B	4,95	453
I-108		C	0,99	458
I-109		C	1,04	472
I-110		B	5,19	417
I-111		B	5,22	432
I-112		B	3,86	434

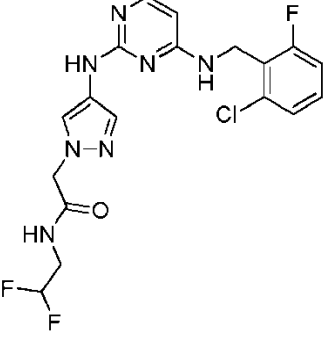
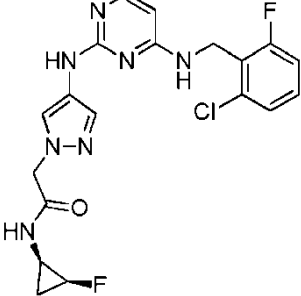
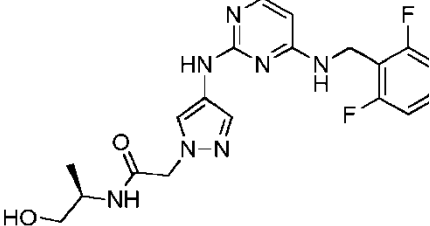
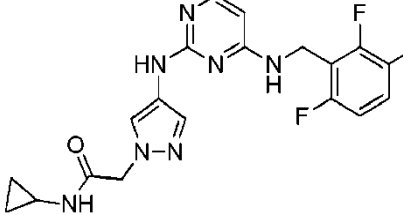
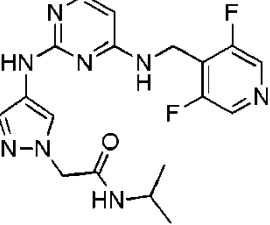
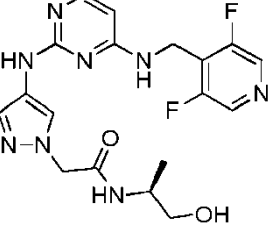
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-113		B	5,33	418
I-114		C	0,83	381
I-115		C	0,82	425
I-116		C	0,79	438
I-117		B	4,88	460
I-118		E	1,39	401
I-119		A	8,58	452

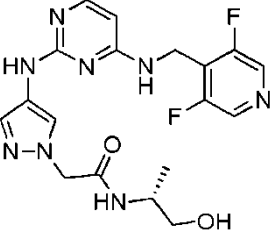
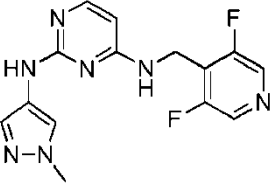
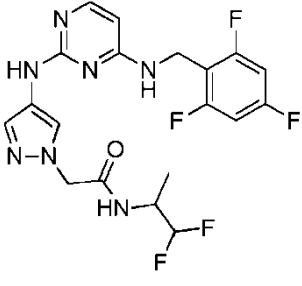
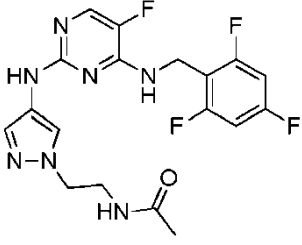
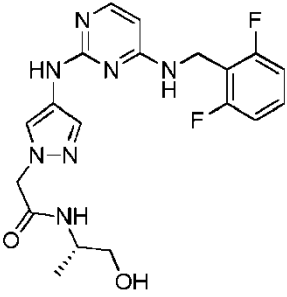
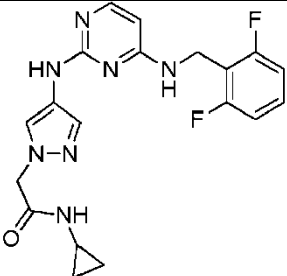
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-120		A	8,11	434
I-121		A	8,39	468
I-122		A	8,16	464
I-123		A	8,14	464
I-124		A	7,88	448
I-125		B	5,12	430

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-126		B	4,98	436
I-127		B	5,17	454
I-128		B	5,05	448
I-129		B	5,12	446
I-130		A	8,24	432

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-131		A	8,39	468
I-132		A	8,23	452
I-133		A	7,91	448
I-134		A	7,97	427
I-135		A	7,76	342
I-136		D	0,89	387

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-137		B	5,77	448
I-138		B	5,53	448
I-139		B	5,76	416
I-140		B	5,39	422

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-141		B	5,64	440
I-142		B	5,51	434
I-143		B	4,85	436
I-144		B	5,21	418
I-145		A	7,44	403
I-146		G	9,65	419

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-147		G	9,64	419
I-148		G	9,78	318
I-149		B	5,42	456
I-150		B	5,00	424
I-151		B	4,85	418
I-152		B	4,84	400

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-153		A	7,32	443
I-154		A	7,28	443
I-155		B	5,48	398
I-156		B	4,99	414
I-157		B	4,69	396
I-158		C	1,73	315
I-159		A	0,82	340

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-160		B	0,95	428
I-161		B	0,98	464
I-162		B	0,98	464
I-163		C	1,92	394
I-164		C	1,82	442
I-165		A	0,82	395
I-166		A	0,99	401
I-167		A	0,74	354
I-168		A	0,83	395
I-169		C	1,46	325

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-170		A	0,82	365
I-171		A	0,81	363
I-172		A	0,80	453
I-173		A	0,80	333
I-174		A	0,81	363
I-175		D	2,47	351
I-176		D	2,47	351
I-177		A	0,84	335
I-178		A	0,85	464
I-179		A	0,89	351
I-180		A	0,82	381

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-181		A	0,99	431
I-182		A	0,82	370
I-183		A	0,81	324
I-184		D	4,55	442
I-185		A	0,81	375
I-186		A	0,79	375
I-187		B	0,91	427
I-188		B	0,96	454
I-189		B	1,03	458

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-190		B	0,96	408
I-191		C	1,86	413
I-192		C	1,56	345
I-193		C	1,44	329
I-194		B	0,92	453
I-195		B	0,94	371
I-196		B	1,00	412
I-197		B	1,11	553
I-198		A	0,74	393

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-199		A	0,71	423
I-200		A	0,75	408
I-201		A	0,79	301
I-202		A	0,94	383
I-203		B	0,92	365
I-204		B	0,93	365
I-205		B	0,91	347
I-206		B	0,91	358
I-207		B	1,10	527

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-208		B	0,96	408
I-209		D	5,86	395
I-210		A	0,92	347
I-211		B	0,95	390
I-212		B	0,95	390
I-213		D	5,83	377
I-214		D	5,56	377
I-215		D	6,08	395
I-216		D	5,41	359

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-217		B	0,96	386
I-218		C	1,95	412
I-219		A	0,72	361
I-220		B	1,07	539
I-221		B	0,96	429
I-222		B	0,79	359
I-223		A	1,05	387
I-224		C	2,33	387
I-225		B	1,09	387
I-226		D	4,55	442

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-227		D	4,94	421
I-228		B	0,86	345
I-229		B	0,97	408
I-230		B	0,90	397
I-231		D	5,04	349
I-232		D	5,28	367
I-233		D	5,55	385
I-234		D	5,42	385
I-235		D	5,21	379
I-236		B	0,93	440

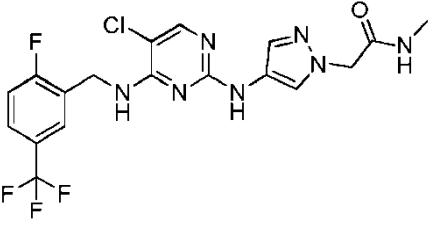
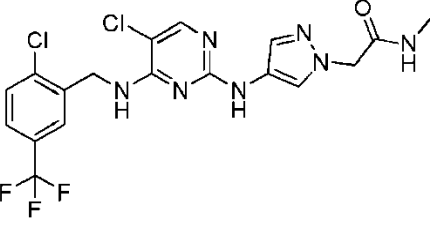
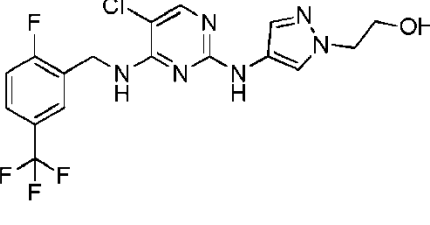
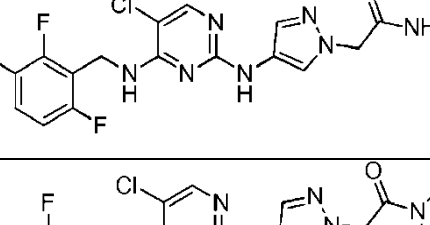
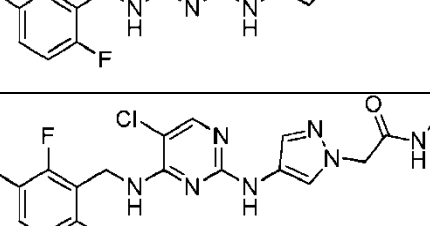
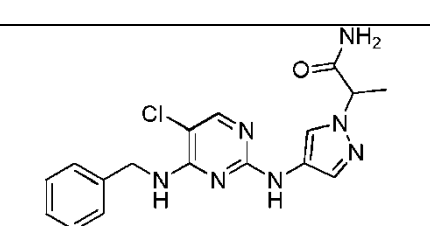
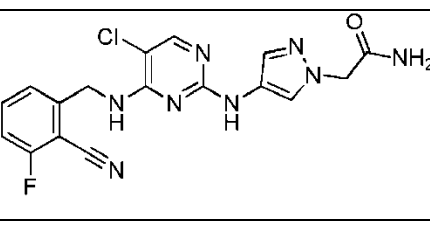

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-237		B	0,97	437
I-238		B	0,98	411
I-239		B	0,97	468
I-240		B	0,94	394
I-241		B	0,86	416
I-242		B	0,85	427
I-243		B	0,94	402
I-244		B	0,96	416

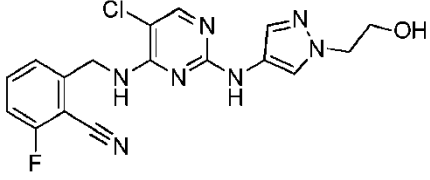
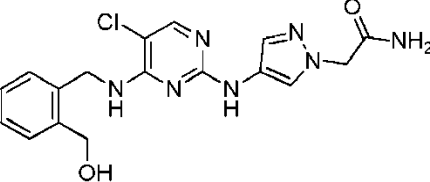
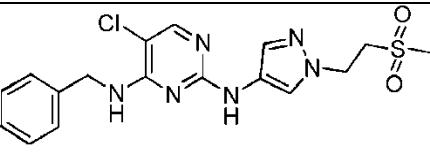
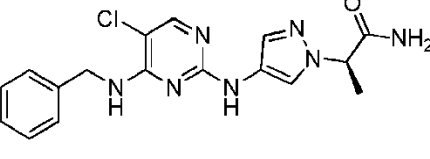
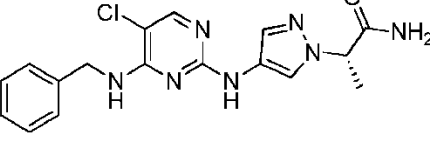
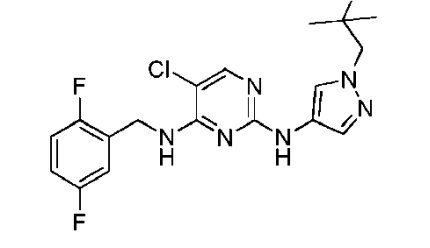
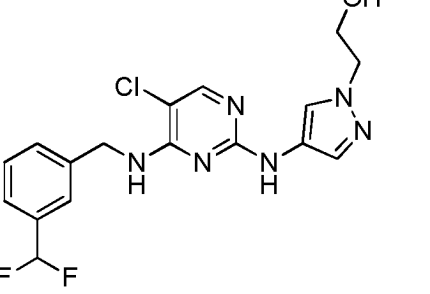
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-245		D	0,89	429
I-246		D	0,69	392
I-247		D	0,76	346
I-248		B	4,16	395
I-249		B	5,86	382
I-250		B	5,5	396
I-251		D	0,92	438
I-252		D	1,01	478

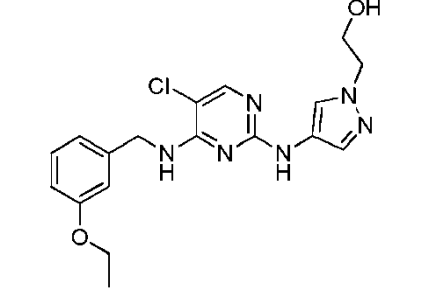
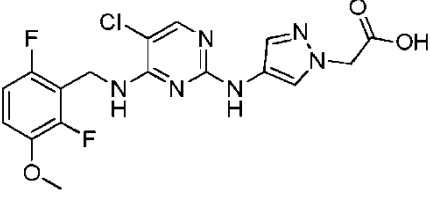
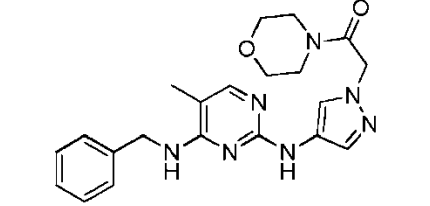
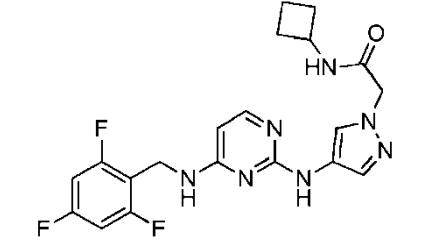
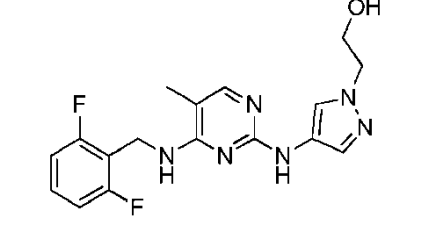
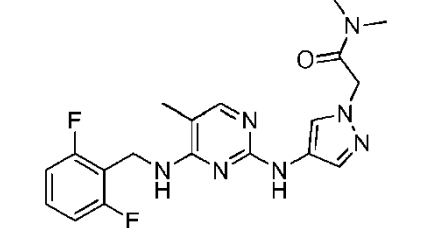
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-253		B	5,76	398
I-254		B	6,16	393
I-255		B	6,55	346
I-256		D	5,84	377
I-257		D	5,87	377
I-258		B	4,92	334
I-259		B	6,99	364
I-260		B	7,92	334
I-261		C	1,00	472

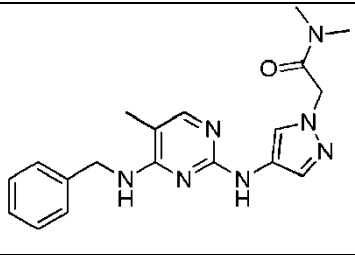
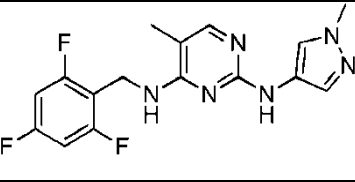
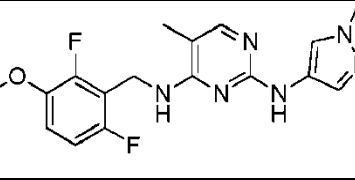
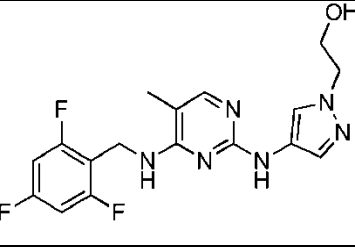
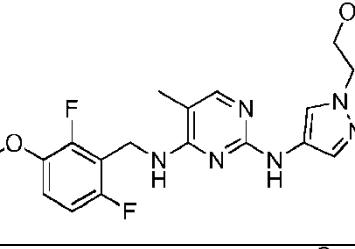
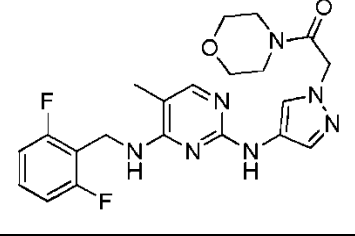
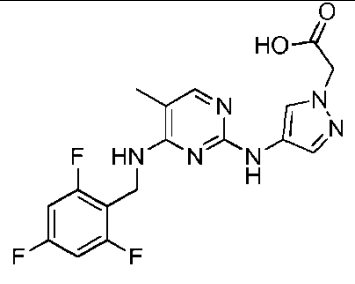
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-262		C	1,03	486
I-263		C	1,04	500
I-264		C	1,04	459
I-265		C	0,94	429
I-266		C	0,89	423
I-267		D	0,99	438
I-268		D	1,04	466
I-269		D	1,01	452
I-270		D	1,05	437

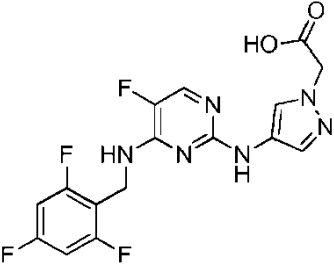
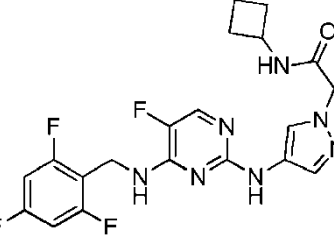
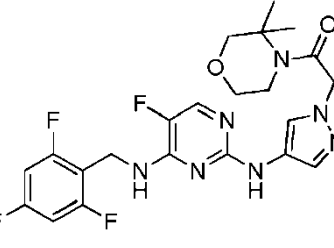
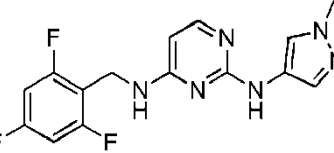
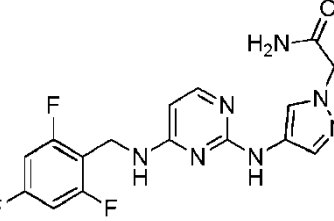
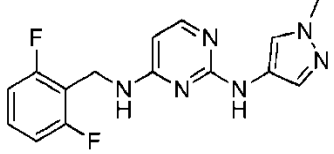
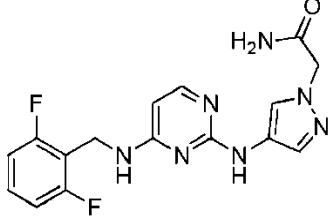
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-271		D	1,04	437
I-272		D	1,08	437
I-273		D	0,96	416
I-274		D	0,96	423
I-275		D	0,89	444
I-276		D	1,04	381
I-277		D	1,06	401
I-278		D	1,10	417

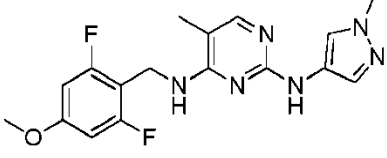
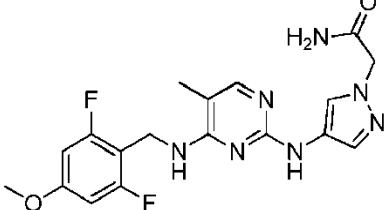
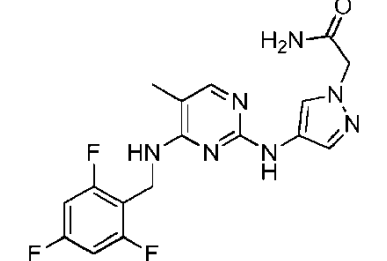
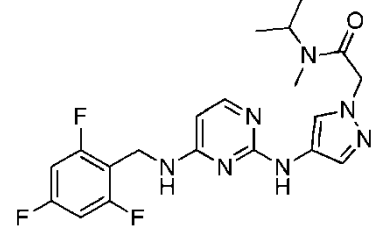
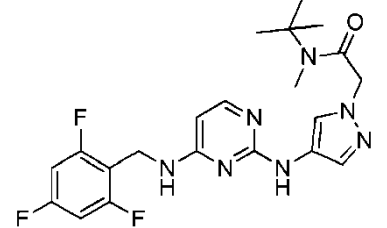
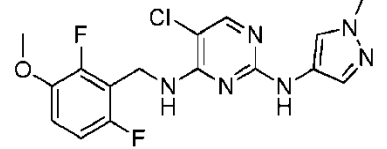
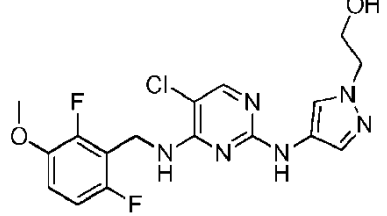
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-279		D	1,00	458
I-280		D	1,02	474
I-281		D	1,01	431
I-282		D	0,99	408
I-283		D	1,04	436
I-284		D	1,01	422
I-285		B	5,27	372
I-286		B	5,20	401

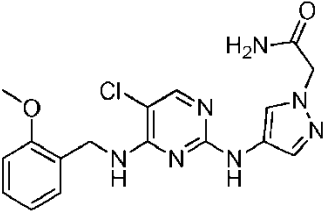
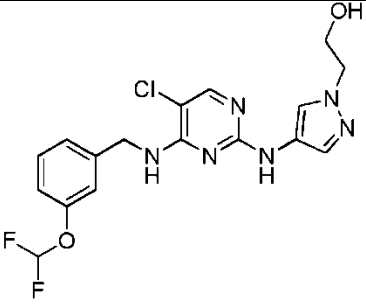
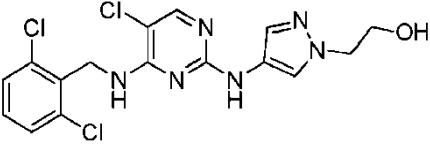
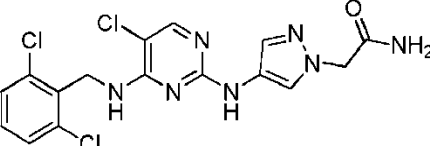
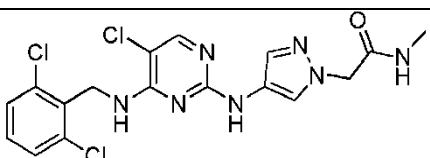
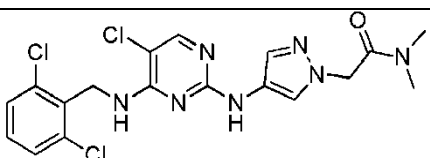
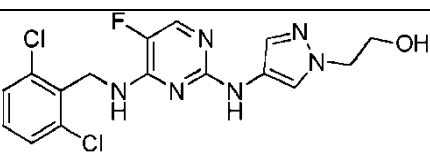
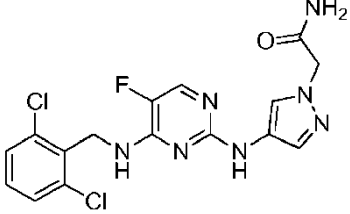
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-287		B	5,40	388
I-288		C	0,85	388
I-289		B	5,53	407
I-290		B	5,27	372
I-291		B	5,33	372
I-292		B	6,11	409
I-293		D	0,82	395

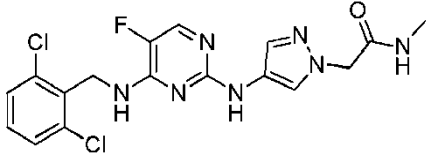
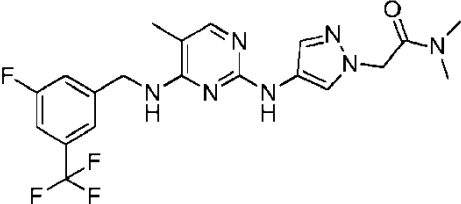
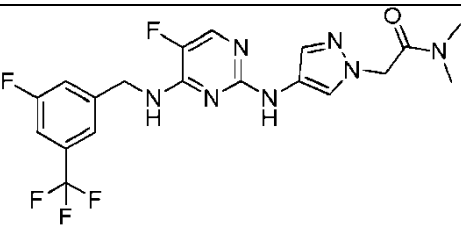
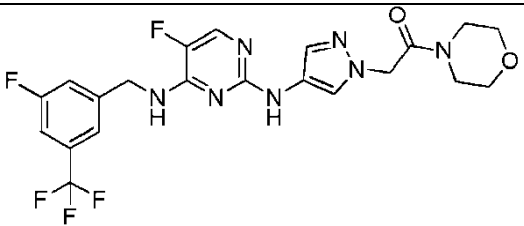
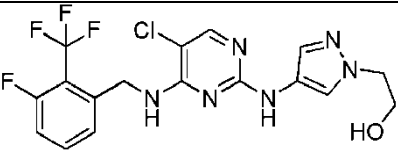
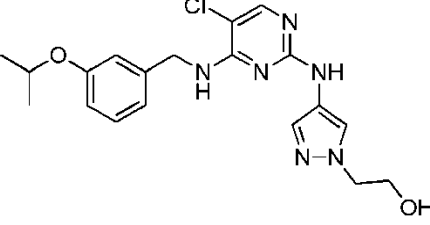
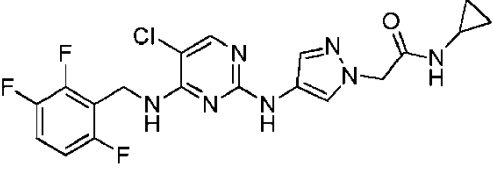
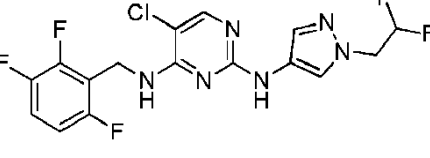
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-294		D	0,84	389
I-295		C	0,82	424
I-296		D	0,92	408
I-297		D	1,02	401
I-298		D	0,93	361
I-299		D	0,94	402

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-300		D	0,92	366
I-301		C	1,01	349
I-302		D	0,99	361
I-303		D	0,95	379
I-304		D	0,93	391
I-305		D	0,94	444
I-306		C	0,78	393

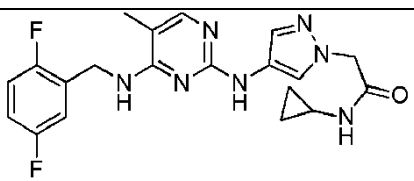
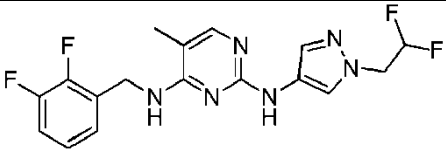
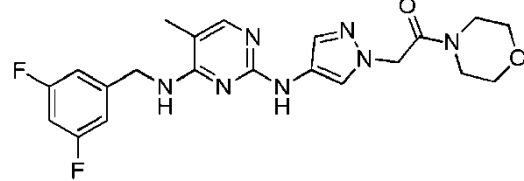
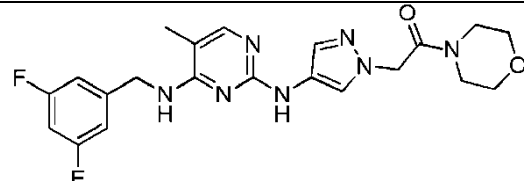
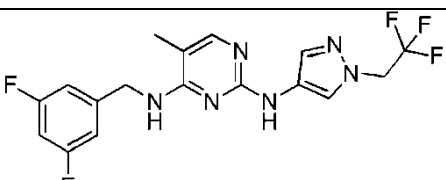
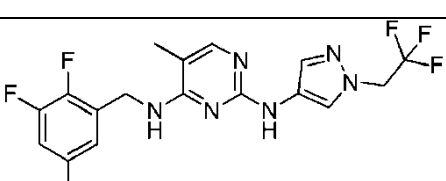
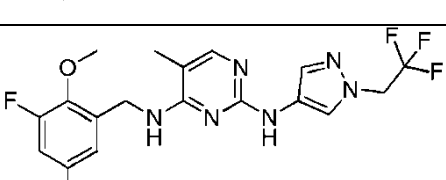
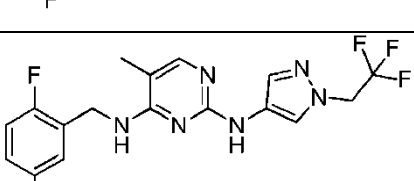
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-307		C	0,76	397
I-308		D	1,03	450
I-309		D	1,03	494
I-310		D	0,97	335
I-311		D	0,89	378
I-312		D	0,94	317
I-313		D	0,87	360

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-314		D	1,01	361
I-315		D	0,93	404
I-316		D	0,92	292
I-317		D	1,01	434
I-318		D	1,03	434
I-319		D	0,86	381
I-320		G	1,68	410

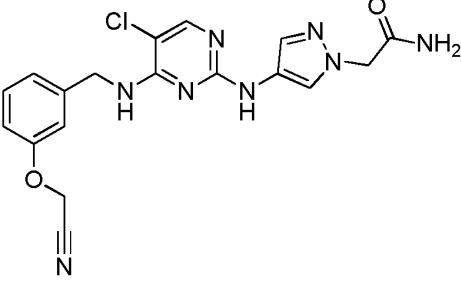
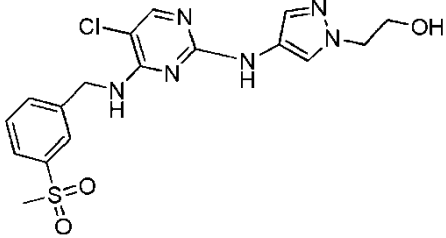
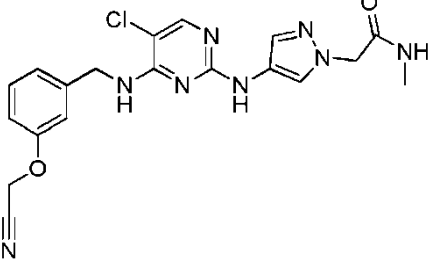
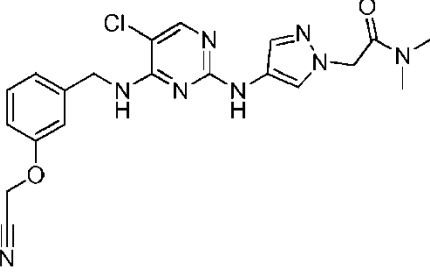
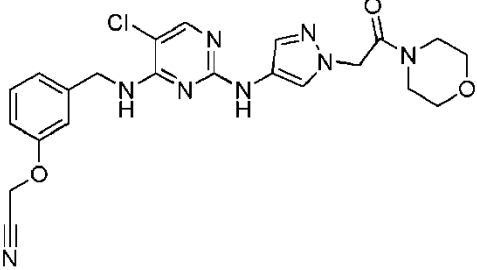
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-321		D	1,61	387
I-322		D	0,99	411
I-323		D	1,04	411
I-324		D	1,00	424
I-325		D	1,04	438
I-326		D	1,04	452
I-327		D	0,98	393
I-328		D	1,00	408

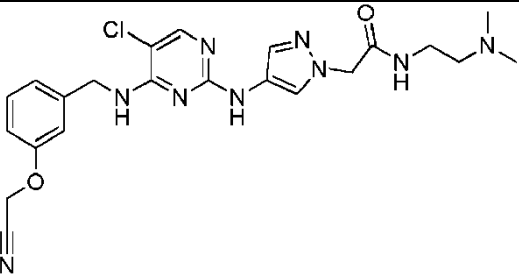
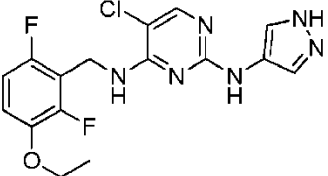
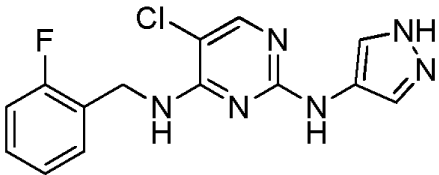
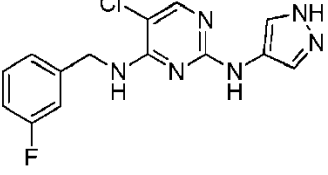
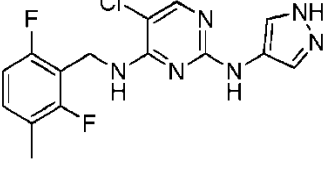
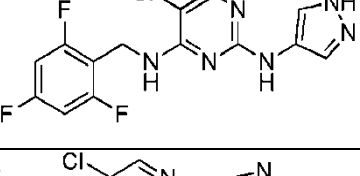
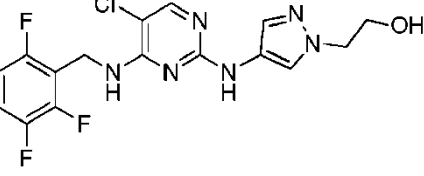
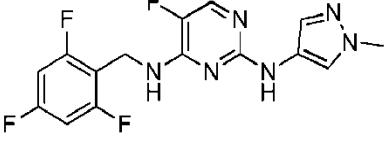
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-329		D	0,97	422
I-330		D	1,04	452
I-331		D	0,86	455
I-332		D	0,86	497
I-333		D	0,90	429
I-334		G	6,05	404
I-335		G	6,61	453
I-336		G	7,60	420

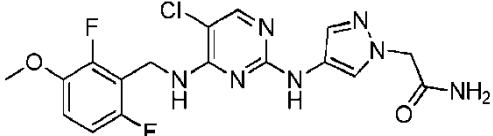
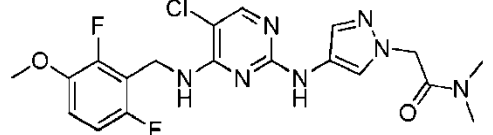
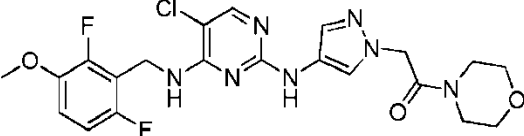
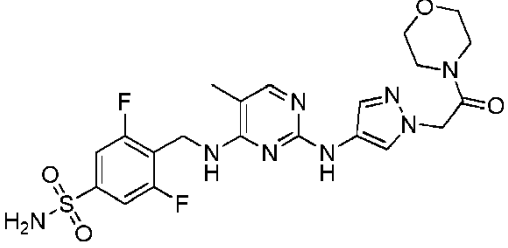
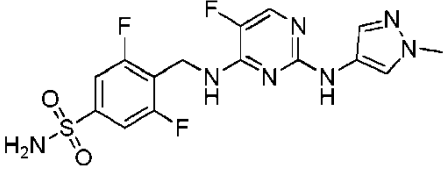
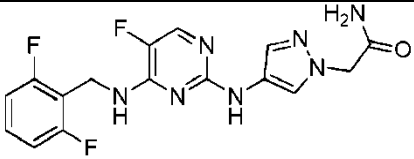
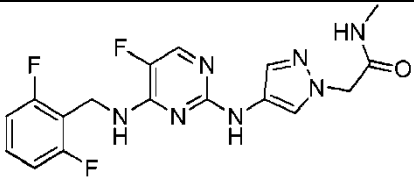
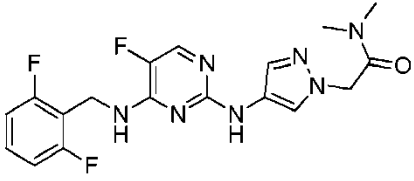
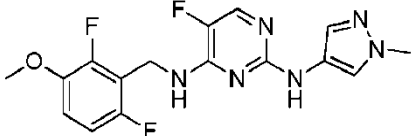
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-337		G	3,99	430
I-338		G	3,69	430
I-339		G	4,68	448
I-340		G	6,31	370
I-341		G	5,42	414
I-342		G	5,52	349
I-343		G	5,59	331
I-344		G	5,44	414
I-345		G	5,8	444

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-346		G	5,31	414
I-347		G	5,93	381
I-348		G	5,3	444
I-349		G	6,03	411
I-350		G	6,41	399
I-351		G	6,15	417
I-352		G	6,51	429
I-353		G	6,22	399

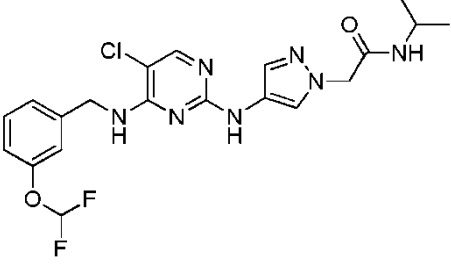
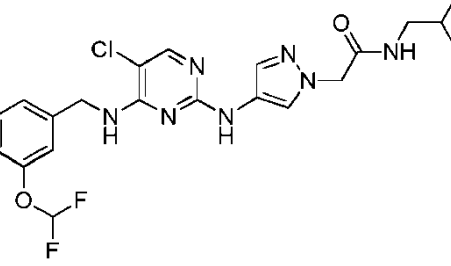
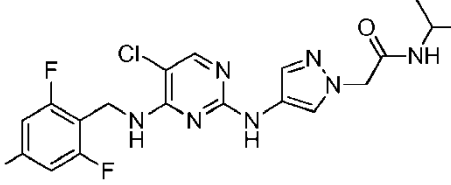
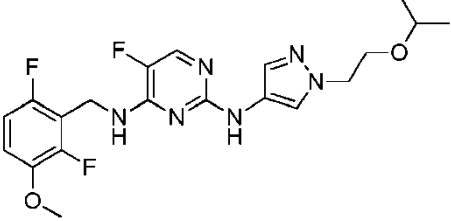
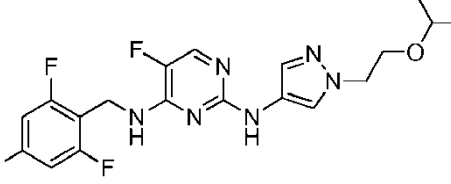
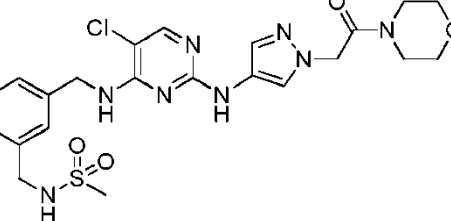
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-354		G	5,14	388
I-355		F	1,42	466
I-356		F	1,58	480
I-357		G	4,58	376
I-358		G	6,03	426
I-359		G	5,70	413
I-360		G	5,79	441
I-361		G	5,41	360

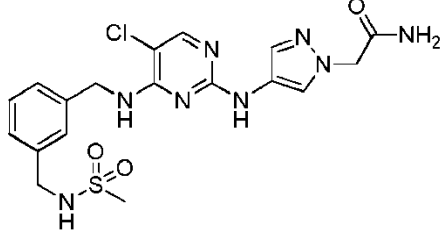
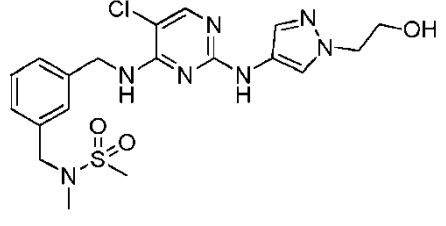
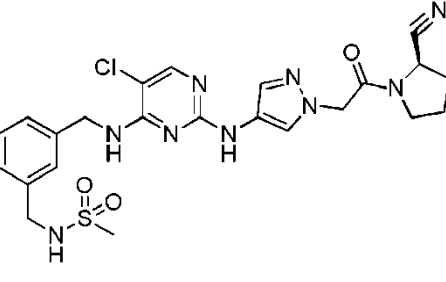
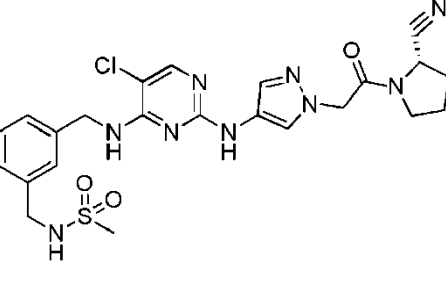
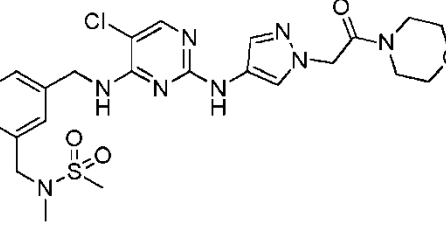
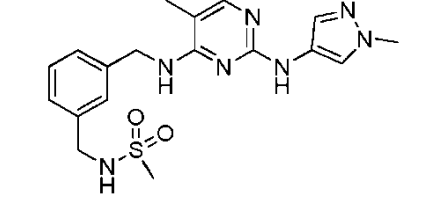
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-362		G	5,01	414
I-363		G	4,54	424
I-364		G	5,3	428
I-365		G	4,29	442
I-366		G	5,42	484

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-367		G	4,29	485
I-368		G	5,06	382
I-369		G	4,26	320
I-370		G	4,28	320
I-371		G	5,00	352
I-372		G	4,62	356
I-373		G	5,64	400
I-374		G	5,36	353

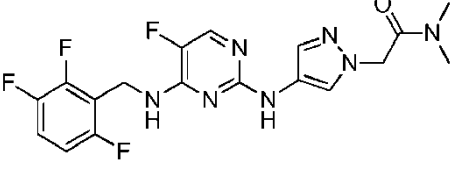
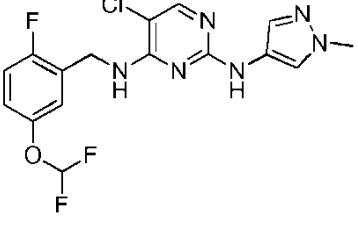
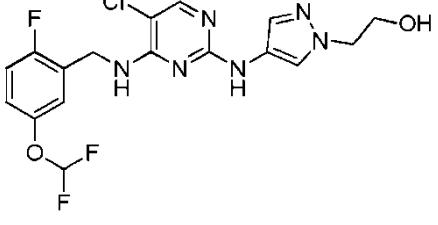
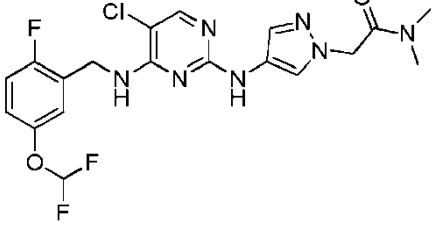
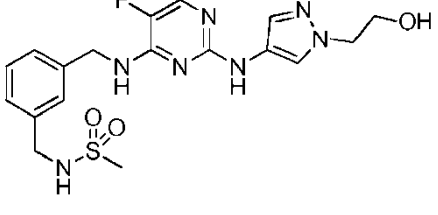
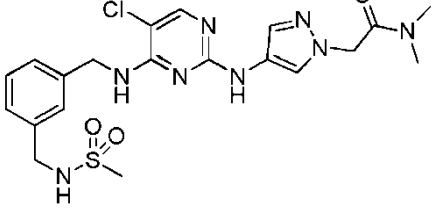
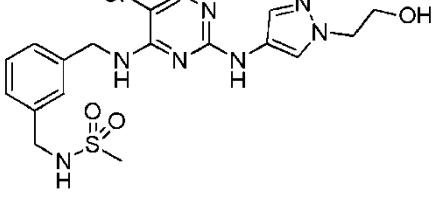
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-375		G	5,33	424
I-376		G	5,68	452
I-377		G	5,72	494
I-378		G	4,29	523
I-379		G	4,25	414
I-380		G	4,48	378
I-381		G	4,74	392
I-382		G	4,94	406
I-383		G	5,38	365

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-384		G	4,81	408
I-385		G	6,3	369
I-386		G	5,63	399
I-387		G	5,5	412
I-388		G	5,76	426
I-389		G	5,83	440
I-390		G	4,35	429

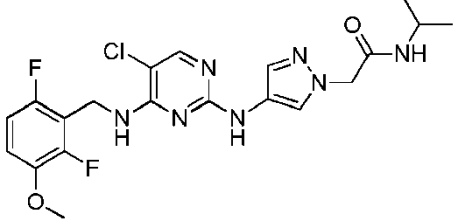
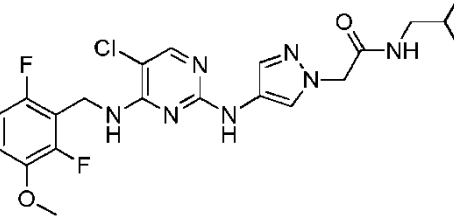
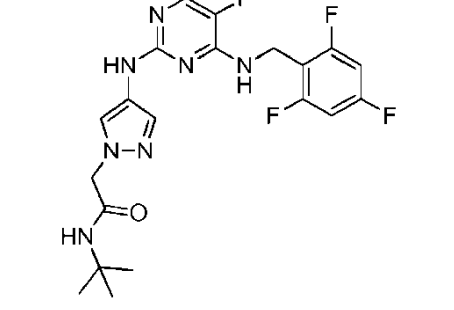
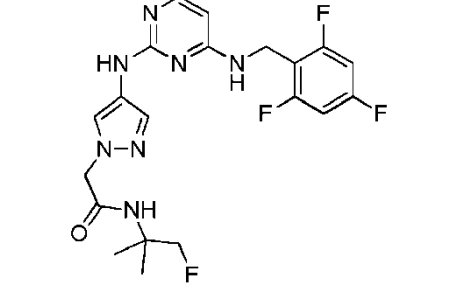
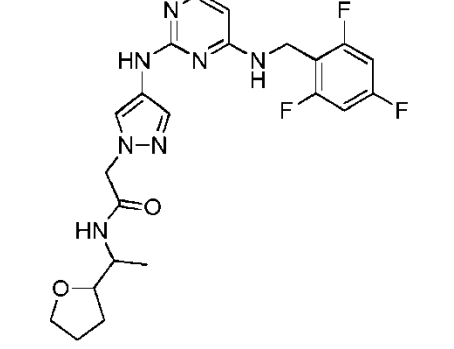
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-391		G	6,78	466
I-392		G	7,1	480
I-393		G	6,65	454
I-394		G	6,42	437
I-395		G	6,32	417
I-396		G	5,00	535

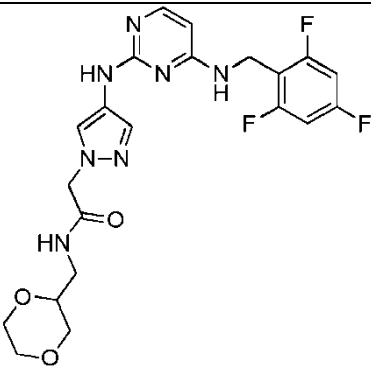
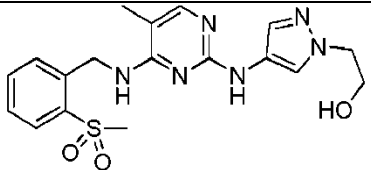
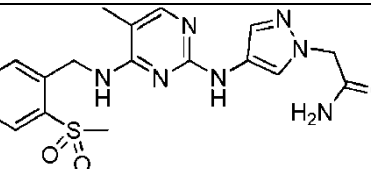
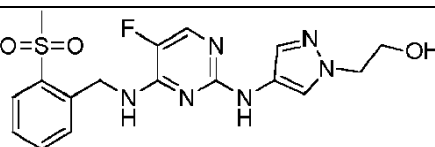
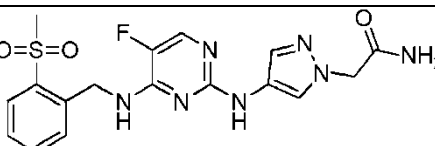
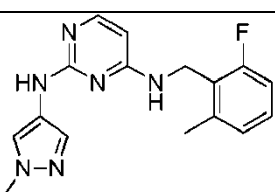
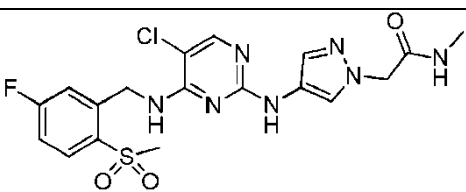
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-397		G	4,66	465
I-398		G	5,14	466
I-399		G	5,56	544
I-400		G	5,49	544
I-401		G	5,43	549
I-402		G	4,63	402

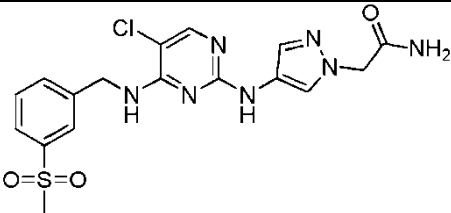
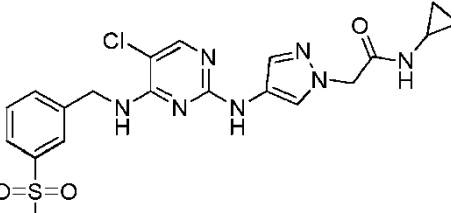
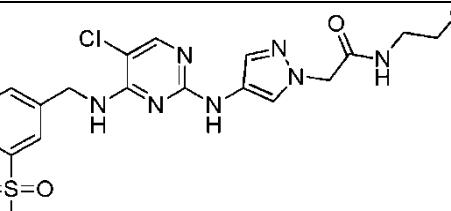
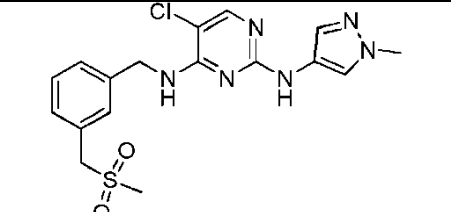
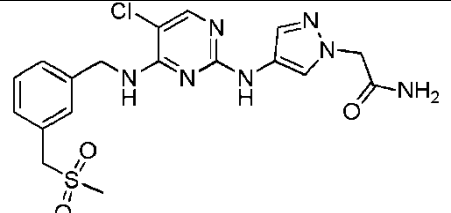
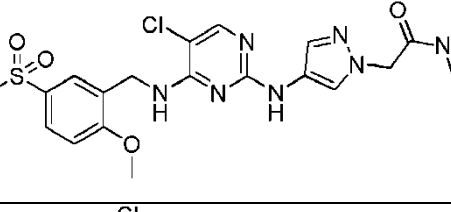
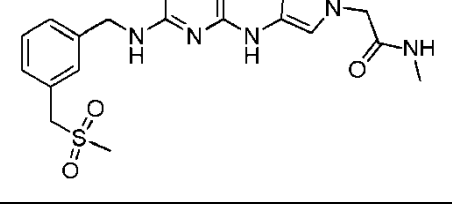
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-403		G	5,95	407
I-404		G	5,50	406
I-405		G	3,91	376
I-406		G	5,09	334
I-407		G	5,51	365
I-408		G	5,39	422
I-409		G	5,2	397
I-410		G	5,08	410

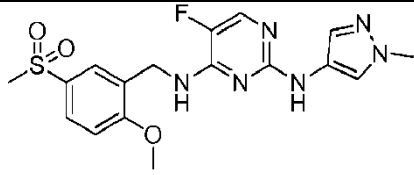
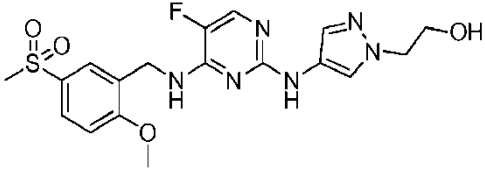
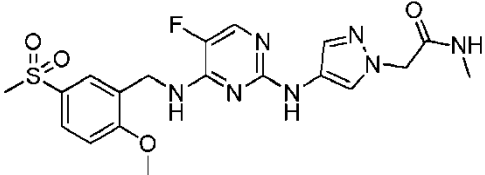
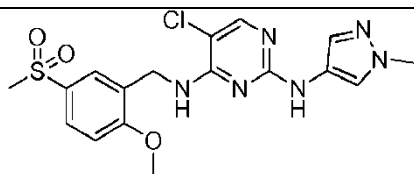
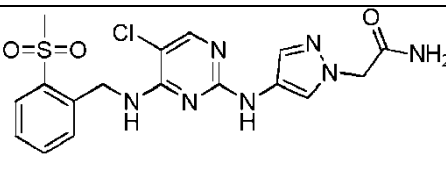
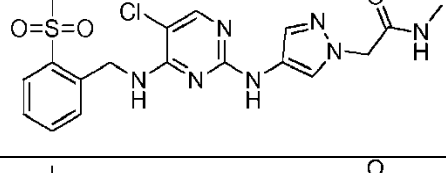
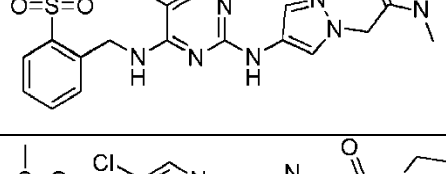
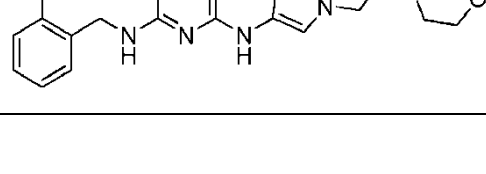
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-411		G	5,29	424
I-412		G	6,72	400
I-413		G	6,08	429
I-414		G	6,23	470
I-415		G	4,47	436
I-416		E	1,90	493
I-417		G	4,74	452

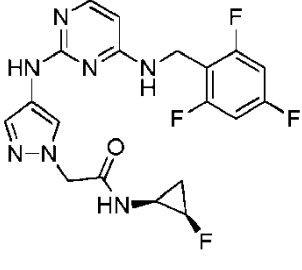
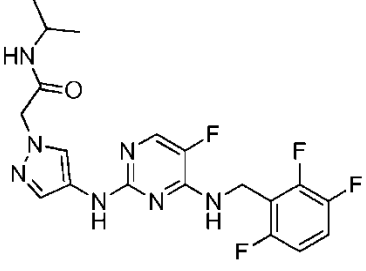
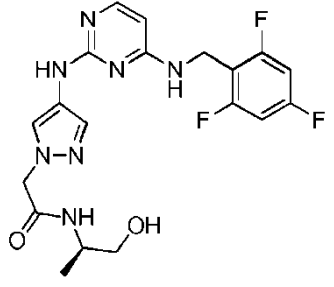
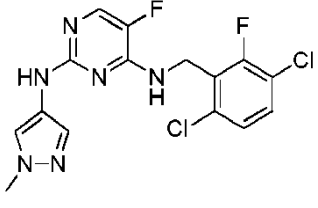
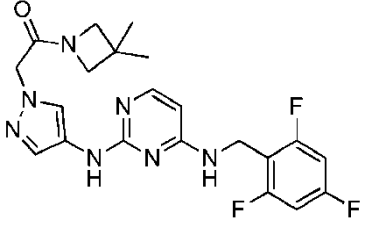
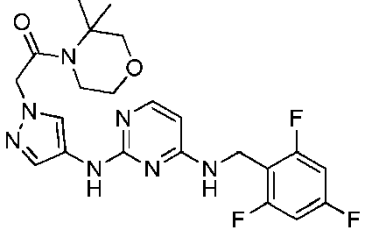
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-418		G	5,24	331
I-419		G	4,83	388
I-420		G	5,33	349
I-421		G	5,04	406
I-422		G	5,27	420
I-423		G	5,12	462
I-424		E	1,23	393
I-425		E	0,76	409
I-426		G	5,22	409

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-427		G	6,36	466
I-428		G	7,1	480
I-429		G	6,29	452
I-430		G	5,70	452
I-431		G	5,58	476

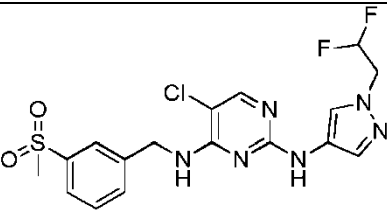
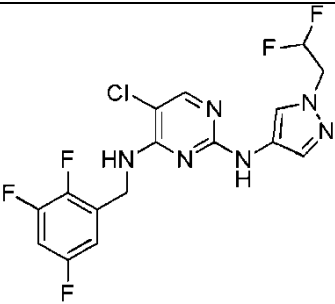
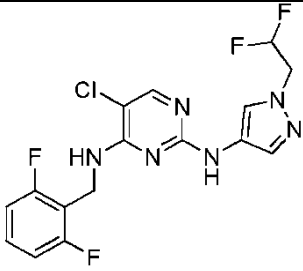
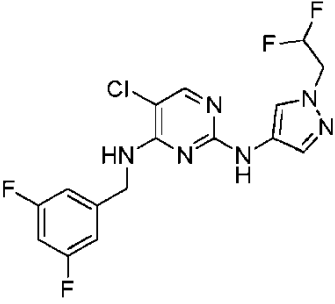
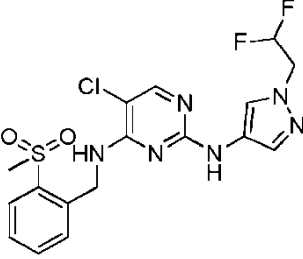
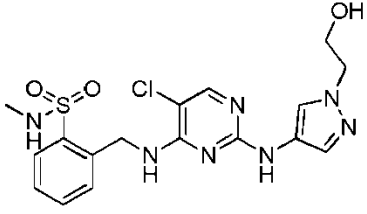
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-432		G	5,16	478
I-433		E	0,82	403
I-434		E	0,80	416
I-435		E	0,82	407
I-436		E	0,80	420
I-437		G	5,28	313
I-438		E	0,88	468

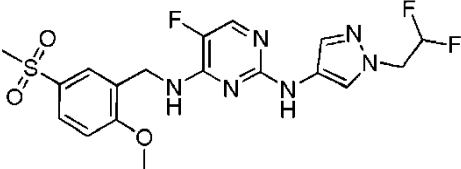
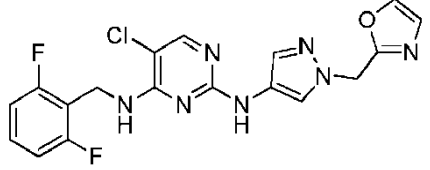
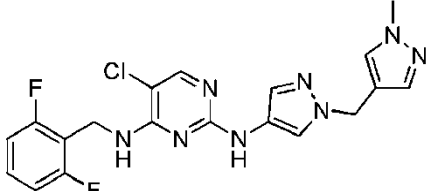
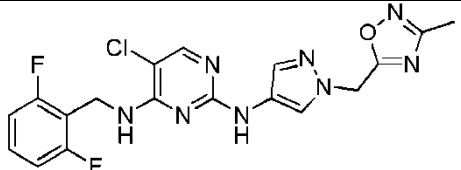
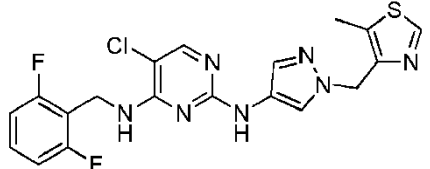
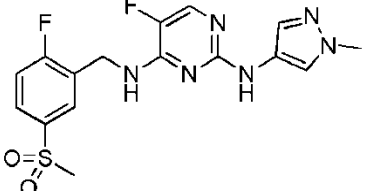
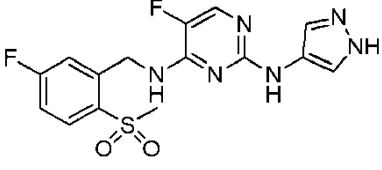
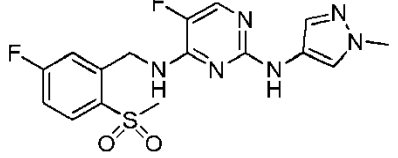
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-439		E	0,82	436
I-440		E	0,87	476
I-441		E	0,81	480
I-442		E	0,89	407
I-443		E	0,82	450
I-444		E	0,86	480
I-445		E	0,84	464

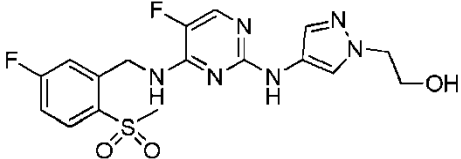
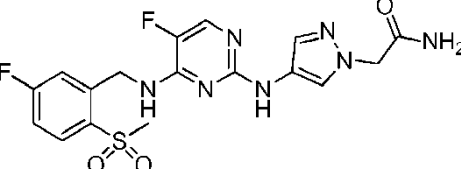
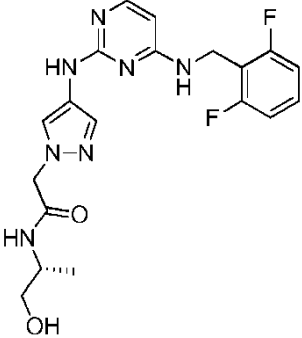
Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-446		E	0,87	407
I-447		E	0,82	437
I-448		E	0,82	464
I-449		E	0,91	423
I-450		E	0,89	436
I-451		E	0,86	450
I-452		E	0,90	464
I-453		E	0,90	506

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-454		G	4,98	436
I-455		G	5,63	438
I-456		G	4,86	436
I-457		G	6,36	385
I-458		F	1,8	446
I-459		F	1,72	476

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-460		F	1,51	450
I-461		F	2,45	347
I-462		B	0,99	371
I-463		B	1,06	413
I-464		B	1,04	403
I-465		B	0,85	424
I-466		B	0,90	423

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-467		B	0,94	443
I-468		B	1,08	419
I-469		B	1,06	401
I-470		B	1,01	401
I-471		B	0,98	443
I-472		B	0,88	438

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-480		G	5,19	457
I-481		G	6,35	418
I-482		G	6,19	431
I-483		G	6,80	433
I-484		G	6,90	448
I-485		D	0,86	395
I-486		E	0,86	381
I-487		E	0,85	395

Ejemplo	Estructura	Método analítico	RT (min)	m/z ES ⁺
I-488		E	0,85	425
I-489		E	0,82	438
I-490		G	4,64	418

Ensayos de biología

Determinación del efecto de los compuestos según la invención sobre TYK2

5 Se probaron los compuestos de la presente invención como se describen en los ejemplos previos en un ensayo Kinobeads™ como se describe para ZAP-70 (documento WO-A 2007/137867). Brevemente, se añadieron los compuestos de prueba (a diversas concentraciones) y la matriz de afinidad con el ligando 24 de aminopiridopirimidina ligado inmovilizado a alícuotas de lisado celular y se dejó que se unieran a las proteínas en la muestra de lisado. Después del tiempo de incubación, se separaron las perlas con proteínas capturadas del lisado. Entonces se eluyeron las proteínas unidas y se detectó la presencia de TYK2 y JAK2 y se cuantificó usando anticuerpos
10 específicos en un procedimiento de transferencia puntual y el sistema de detección de infrarrojos Odyssey. Se generaron las curvas de respuesta a dosis para cinasas individuales y se calcularon los valores de CI₅₀. Los ensayos Kinobeads™ han sido previamente descritos (documentos WO-A 2007/137867; WO-A 2006/134056).

Protocolos

Lavado de matriz de afinidad

15 La matriz de afinidad se lavó dos veces con 15 ml de 1x tampón DP que contenía 0,2 % de NP40 (IGEPAL® CA-630, Sigma, N.º I3021) y luego se resuspendieron en 1x tampón DP que contenía 0,2 % de NP40 (suspensión al 3 % de perlas).

20 5x tampón DP: Tris-HCl 250 mM a pH 7,4, 25 % de glicerol, MgCl₂ 7,5 mM, NaCl 750 mM, Na₃VO₄ 5 mM; filtrar 5x tampón DP a través de un filtro de 0,22 µm y almacenar en alícuotas a -80 °C. Se diluye 5 x tampón DP con H₂O a 1x tampón DP que contiene DTT 1 mM y NaF 25 mM.

Preparación de compuestos de prueba

25 Se prepararon soluciones madre de compuestos de prueba en DMSO. En una placa de 96 pocillos se prepararon 30 µl de solución de compuestos de prueba diluidos a 5 mM en DMSO. A partir de esta solución se preparó una serie de diluciones 1:3 (9 etapas). Para los experimentos de control (no compuesto de prueba) se usó un tampón que contenía 2 % de DMSO.

Cultivo celular y preparación de lisados celulares

Se cultivaron células Molt4 (catálogo de ATCC número CRL-1582) y células Ramos (catálogo de ATCC número

CRL-1596) en matraces de agitación de 1 l (Integra Biosciences, N.º 182101) en suspensión en medio RPMI 1640 (Invitrogen, N.º 21875-034) complementado con 10 % de suero bovino fetal (Invitrogen) a una densidad entre $0,15 \times 10^6$ y $1,2 \times 10^6$ células/ml. Las células se recogieron por centrifugación, se lavaron una vez con 1 x tampón PBS (Invitrogen, N.º 14190-094) y se congelaron sedimentos de células en nitrógeno líquido y posteriormente se guardaron a -80°C . Las células se homogeneizaron en un homogeneizador Potter S en tampón de lisis: Tris-HCl 50 mM, 0,8 % de NP40, 5 % de glicerol, NaCl 150 mM, MgCl_2 1,5 mM, NaF 25 mM, vanadato de sodio 1 mM, DTT 1 mM, pH 7,5. Se añadió un comprimido libre de EDTA completo (mezcla de inhibidores de la proteasa, Roche Diagnostics, 1873580) por 25 ml de tampón. El material se homogeneizó 10 veces usando un POTTER S mecanizado, se transfirió a tubos de Falcon de 50 ml, se incubó durante 30 minutos sobre hielo y se centrifugó durante 10 minutos a 20.000 g a 4°C (10.000 rpm en Sorvall SLA600, previamente enfriado). El sobrenadante se transfirió a un tubo de policarbonato de ultracentrifuga (UZ) (Beckmann, 355654) y se centrifugó durante 1 hora a 100.000 g a 4°C (33.500 rpm en Ti50.2, previamente enfriado). El sobrenadante se transfirió otra vez a un tubo de Falcon de 50 ml nuevo, la concentración de proteína se determinó por un ensayo de Bradford (BioRad) y se prepararon muestras que contenían 50 mg de proteína por alícuota. Las muestras se usaron inmediatamente para los experimentos o se congelaron en nitrógeno líquido y se guardaron congeladas a -80°C .

Dilución de lisado celular

Se descongeló lisado celular (aproximadamente 50 mg de proteína por placa) en un baño de agua a temperatura ambiente y luego se guardó sobre hielo. Al lisado celular descongelado se añadió 1x tampón DP / 0,8 % de NP40 que contiene inhibidores de la proteasa (1 comprimido para 25 ml de tampón; mezcla de inhibidores de la proteasa libres de EDTA; Roche Diagnostics 1873580) con el fin de alcanzar una concentración final de proteína de 10 mg/ml de proteína total. El lisado celular diluido se almacenó sobre hielo. Se preparó lisado de Molt4/Ramos mezclado combinando un volumen de lisado de Molt4 y dos volúmenes de lisado de Ramos (relación 1:2).

Incubación de lisado con compuesto de prueba y matriz de afinidad

A una placa filtrante de 96 pocillos (Multiscreen HTS, placas filtrantes BV, Millipore N.º MSBVN1250) se añadieron por pocillo: 100 μl de matriz de afinidad (suspensión al 3 % de perlas), 3 μl de solución de compuesto y 50 μl de lisado diluido. Las placas se taparon y se incubaron durante 3 horas en una sala fría sobre un agitador de placas (Heidolph tiramax 1000) a 750 rpm. Después la placa se lavó 3 veces con 230 μl de tampón de lavado (1x DP / 0,4 % de NP40). La placa filtrante se colocó encima de una placa de recogida (Greiner Bio-One, microplaca de PP de 96 pocillos en forma de V, 65120) y las perlas se eluyeron entonces con 20 μl de tampón de muestra (Tris 100 mM, pH 7,4, 4 % de SDS, 0,00025 % de azul de bromofenol, 20 % de glicerol, DTT 50 mM). El eluato se congeló rápidamente a -80°C y se guardó a -20°C .

Detección y cuantificación de cinasas eluidas

Se detectaron las cinasas en los eluatos y se cuantificaron aplicando sobre membranas de nitrocelulosa y usando un primer anticuerpo dirigido contra la cinasa de interés y un anticuerpo secundario fluorescentemente marcado (anticuerpo IRDye™ anti-conejo 800, Licor, N.º 926-32211). El sistema de obtención de imágenes infrarrojas Odyssey de LI-COR Biosciences (Lincoln, Nebraska, EE.UU.) fue operado según las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Schutz-Geschwendener et al., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Publicado en mayo de 2004 por LI-COR Biosciences, www.licor.com).

Después de aplicar los eluatos, la membrana de nitrocelulosa (BioTrace NT; PALL, N.º BTNT30R) se bloqueó primero por incubación con tampón de bloqueo Odyssey (LICOR, 927-40000) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las membranas bloqueadas se incubaron entonces durante 16 horas a la temperatura mostrada en la Tabla 12 con el primer anticuerpo diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR N.º 927-40000). Después la membrana se lavó dos veces durante 10 minutos con tampón PBS que contenía 0,2 % de Tween 20 a temperatura ambiente. La membrana se incubó entonces durante 60 min a temperatura ambiente con el anticuerpo de detección (anticuerpo IRDye™ anti-conejo 800, Licor, N.º 926-32211) diluido en tampón de bloqueo Odyssey (LICOR N.º 927-40000). Después, la membrana se lavó dos veces durante 10 min cada una con 1 x tampón PBS que contenía 0,2 % de Tween 20 a temperatura ambiente. Entonces la membrana se aclaró una vez con tampón PBS para eliminar Tween 20 residual. La membrana se mantuvo en tampón PBS a 4 °C y luego se barrió con el instrumento Odyssey. Las señales de fluorescencia se registraron y se analizaron según las instrucciones del fabricante.

Tabla 12 Fuentes y diluciones de anticuerpos

Cinasa diana	Anticuerpo primario (dilución)	Temperatura de incubación primaria	Anticuerpo secundario (dilución)
JAK2	Cell Signaling N.º 3230 (1:100)	Temperatura ambiente	Licor anti-conejo 800 (1:15000)
TYK2	Upstate N.º 06-638 (1:1000)	Temperatura ambiente	Licor anti-conejo 800 (1:5000)

Resultados

En general, los compuestos de la invención inhiben TYK2 con $CI_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ y son selectivos por JAK2. La Tabla 13 ilustra esta característica técnica. Los valores de inhibición (CI_{50} en μM) se agrupan según el grado de potencia: A $\leq 0,01 \mu\text{M}$; $0,01 \mu\text{M} < B \leq 0,1 \mu\text{M}$; $0,1 \mu\text{M} < C \leq 1 \mu\text{M}$; $1 \mu\text{M} <$ ensayo de Kinobeads™ D $\leq 10 \mu\text{M}$; E $> 10 \mu\text{M}$.

Tabla 13: Potencia del ensayo Kinobeads™

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-1	B	D
I-3	B	D
I-4	B	D
I-5	B	E
I-6	B	D
I-8	B	D
I-9	B	E
I-10	B	E
I-11	B	E
I-12	B	D
I-13	A	D
I-14	B	D
I-15	B	C

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-16	B	D
I-17	B	D
I-18	B	D
I-19	B	C
I-20	A	C
I-21	A	D
I-22	A	C
I-23	A	D
I-24	A	D
I-26	A	D
I-27	B	D
I-28	A	D
I-29	A	D
I-30	B	E
I-31	B	D
I-32	A	D
I-33	B	D
I-34	A	D
I-35	A	C
I-36	A	C
I-37	B	C
I-38	A	D
I-39	B	D
I-40	B	D
I-41	B	D
I-42	A	D
I-43	B	C
I-44	A	D
I-45	B	E
I-46	B	E
I-47	B	E
I-48	A	D
I-49	B	D
I-50	B	D
I-51	B	E

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-52	B	D
I-53	B	D
I-54	B	D
I-55	B	D
I-56	B	E
I-57	A	D
I-58	B	E
I-59	A	D
I-60	B	C
I-61	B	C
I-62	B	E
I-63	A	D
I-64	B	E
I-65	B	D
I-66	A	D
I-67	B	E
I-68	B	C
I-70	B	E
I-71	B	E
I-72	B	C
I-73	A	D
I-74	B	C
I-75	A	E
I-76	B	E
I-77	A	D
I-78	A	C
I-79	A	D
I-80	B	D
I-81	A	C
I-82	B	C
I-83	B	C
I-84	A	C
I-85	B	C
I-86	B	E
I-87	B	C

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-88	B	C
I-89	B	D
I-90	B	D
I-91	B	E
I-92	B	D
I-93	B	D
I-94	B	D
I-95	B	D
I-98	B	C
I-99	B	C
I-100	B	C
I-101	B	C
I-102	A	D
I-105	B	E
I-106	A	D
I-107	B	C
I-110	B	E
I-112	B	D
I-114	B	D
I-115	B	D
I-116	B	D
I-117	A	D
I-118	B	D
I-119	B	E
I-120	A	D
I-121	A	C
I-122	A	C
I-123	A	C
I-124	B	D
I-125	A	D
I-126	B	D
I-127	B	D
I-128	B	D
I-129	A	E
I-130	B	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-131	B	C
I-132	A	D
I-133	A	D
I-134	A	D
I-135	B	D
I-136	B	C
I-137	B	D
I-138	B	D
I-139	A	D
I-140	B	D
I-141	B	D
I-142	B	D
I-143	B	D
I-144	A	D
I-145	A	E
I-146	B	E
I-147	B	E
I-148	B	D
I-149	B	E
I-151	B	D
I-152	B	D
I-153	A	D
I-154	A	D
I-155	A	D
I-156	A	D
I-157	B	D
I-158	C	D
I-159	B	D
I-160	B	D
I-161	A	C
I-162	B	B
I-163	C	D
I-164	B	C
I-165	B	D
I-166	C	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-167	B	D
I-168	C	C
I-169	C	D
I-170	C	D
I-171	B	C
I-172	B	C
I-173	C	C
I-174	B	C
I-175	B	D
I-176	B	B
I-177	C	D
I-178	B	C
I-179	C	C
I-180	B	C
I-181	C	D
I-182	B	C
I-183	B	D
I-184	C	D
I-185	C	D
I-186	C	D
I-187	B	C
I-188	B	D
I-189	C	D
I-190	C	C
I-191	C	D
I-192	B	C
I-193	C	D
I-194	B	C
I-195	C	D
I-196	B	D
I-197	C	D
I-198	C	D
I-199	C	D
I-200	C	D
I-201	C	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-202	A	C
I-203	A	B
I-204	A	D
I-205	B	D
I-206	C	C
I-207	C	E
I-208	C	C
I-209	B	D
I-210	B	C
I-211	C	C
I-212	C	C
I-213	C	C
I-214	C	D
I-215	C	C
I-216	C	D
I-217	C	D
I-218	C	C
I-219	B	C
I-220	C	D
I-221	C	C
I-222	C	D
I-223	C	C
I-224	C	D
I-225	C	D
I-226	B	D
I-227	C	D
I-228	C	D
I-229	B	D
I-230	B	D
I-231	C	D
I-232	C	D
I-233	C	D
I-234	B	C
I-235	C	D
I-236	C	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-237	B	C
I-238	C	D
I-239	C	D
I-240	B	D
I-241	C	D
I-242	C	D
I-243	C	D
I-244	C	D
I-245	D	B
I-246	D	B
I-247	D	C
I-248	C	D
I-249	D	D
I-250	D	D
I-251	B	D
I-252	B	E
I-253	C	C
I-254	C	D
I-255	C	D
I-256	C	D
I-257	C	C
I-258	C	C
I-259	B	D
I-260	C	D
I-261	C	C
I-262	C	C
I-263	C	C
I-264	C	C
I-265	C	D
I-266	C	D
I-267	B	C
I-268	B	D
I-269	B	D
I-270	B	D
I-271	B	C

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-272	C	D
I-273	C	D
I-274	B	D
I-275	C	D
I-276	C	B
I-277	C	D
I-278	C	D
I-279	B	C
I-280	B	C
I-281	B	C
I-282	B	D
I-283	B	D
I-284	B	D
I-285	C	D
I-286	C	C
I-287	C	C
I-288	C	D
I-289	D	D
I-290	C	D
I-291	C	D
I-292	C	C
I-293	C	C
I-294	C	D
I-295	B	D
I-296	B	D
I-297	B	D
I-298	A	C
I-299	A	C
I-300	C	D
I-301	B	D
I-302	B	C
I-303	B	C
I-304	A	B
I-305	A	C
I-306	B	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-307	B	E
I-308	B	E
I-309	B	D
I-310	C	E
I-311	B	D
I-312	C	E
I-313	B	D
I-314	B	D
I-315	B	D
I-316	B	D
I-317	B	E
I-318	B	E
I-319	B	D
I-320	B	C
I-321	C	D
I-322	B	D
I-323	B	C
I-324	B	C
I-325	B	D
I-326	B	C
I-327	B	D
I-328	B	D
I-329	B	D
I-330	C	D
I-331	C	D
I-332	C	D
I-333	C	D
I-334	C	D
I-335	A	C
I-336	B	C
I-337	C	D
I-338	C	D
I-339	B	C
I-340	B	C
I-341	B	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-342	B	B
I-343	B	B
I-344	B	C
I-345	B	C
I-346	B	C
I-347	D	D
I-348	B	B
I-349	B	B
I-350	D	D
I-351	D	D
I-352	D	D
I-353	C	D
I-354	C	C
I-355	C	C
I-356	C	C
I-357	C	D
I-358	B	C
I-359	B	C
I-360	A	C
I-361	C	C
I-362	C	D
I-363	C	D
I-364	C	D
I-365	B	D
I-366	B	D
I-367	C	D
I-368	B	D
I-369	C	C
I-370	C	C
I-371	B	D
I-372	B	D
I-373	A	B
I-374	B	D
I-375	B	C
I-376	B	C

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-377	B	C
I-378	A	C
I-379	B	D
I-380	B	D
I-381	B	D
I-382	B	D
I-383	B	D
I-384	B	D
I-385	B	D
I-386	B	C
I-387	B	D
I-388	B	D
I-389	B	D
I-390	C	D
I-391	B	D
I-392	B	D
I-393	B	E
I-394	C	E
I-395	C	E
I-396	B	D
I-397	C	D
I-398	C	D
I-399	C	D
I-400	C	D
I-401	C	D
I-402	C	D
I-403	C	D
I-404	C	C
I-405	D	D
I-406	C	C
I-407	B	D
I-408	B	E
I-409	B	D
I-410	B	D
I-411	B	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-412	B	D
I-413	B	C
I-414	B	D
I-415	C	D
I-416	C	C
I-417	C	C
I-418	B	C
I-419	B	C
I-420	B	C
I-421	A	C
I-422	A	C
I-423	A	C
I-424	B	C
I-425	B	E
I-426	B	E
I-427	B	D
I-428	B	D
I-429	B	D
I-430	B	D
I-431	B	E
I-432	B	D
I-433	C	D
I-434	C	D
I-435	C	D
I-436	C	D
I-437	B	D
I-438	B	C
I-439	C	C
I-440	B	D
I-441	C	D
I-442	D	D
I-443	C	D
I-444	B	C
I-445	C	D
I-446	B	D

ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-447	B	C
I-448	B	D
I-449	B	C
I-450	C	C
I-451	D	D
I-452	C	C
I-453	C	C
I-454	B	D
I-455	A	D
I-456	B	D
I-457	B	C
I-458	B	E
I-459	B	E
I-460	B	D
I-461	D	D
I-462	C	D
I-463	D	D
I-464	C	E
I-465	C	D
I-466	C	D
I-467	D	D
I-468	C	C
I-469	C	C
I-470	C	C
I-471	D	D
I-472	B	C
I-473	C	C
I-474	C	C
I-475	D	E
I-476	D	D
I-477	D	D
I-478	D	E
I-479	C	E
I-480	C	D
I-481	C	D

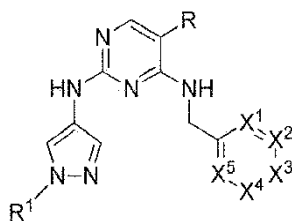
ES 2 651 150 T3

Ejemplo	Banda de TYK2	Banda de JAK2
I-482	C	D
I-483	C	D
I-484	C	C
I-485	B	D
I-486	C	C
I-487	C	C
I-488	B	C
I-489	B	C
I-490	B	D

Además, los ejemplos **I-3**, **I-38**, **I-50**, **I-62**, **I-65**, **I-67**, **I-112** y **I-125** tienen Cl_{50} de TYK2 $< 0,1 \mu\text{M}$ y son >100 veces selectivos con respecto a todas de JAK1, JAK2 y JAK3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

5 R es H; F; Cl; Br; o alquilo C₁₋₃ sin sustituir;

R¹ es H; C(O)OR²; C(O)R²; C(O)N(R²R^{2a}); S(O)₂N(R²R^{2a}); S(O)N(R²R^{2a}); S(O)₂R²; S(O)R²; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; o alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R³, que son iguales o diferentes;

10 R², R^{2a} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R³, que son iguales o diferentes;

R³ es halógeno; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R⁴R^{4a}); S(O)₂N(R⁴R^{4a}); S(O)N(R⁴R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴; N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b}); SR⁴; N(R⁴R^{4a}); NO₂; OC(O)R⁴; N(R⁴)C(O)R^{4a}; N(R⁴)S(O)₂R^{4a}; N(R⁴)S(O)R^{4a}; N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)C(O)OR^{4a}; OC(O)N(R⁴R^{4a}); o T¹;

15 R⁴, R^{4a}, R^{4b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T¹; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁵, que son iguales o diferentes;

20 R⁵ es halógeno; CN; C(O)OR⁶; OR⁶; C(O)R⁶; C(O)N(R⁶R^{6a}); S(O)₂N(R⁶R^{6a}); S(O)N(R⁶R^{6a}); S(O)₂R⁶; S(O)R⁶; N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b}); N(R⁶)S(O)N(R^{6a}R^{6b}); SR⁶; N(R⁶R^{6a}); NO₂; OC(O)R⁶; N(R⁶)C(O)R^{6a}; N(R⁶)S(O)₂R^{6a}; N(R⁶)S(O)R^{6a}; N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b}); N(R⁶)C(O)OR^{6a}; OC(O)N(R⁶R^{6a}); o T¹;

R⁶, R^{6a}, R^{6b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

25 T¹ es fenilo, cicloalquilo C₃₋₇; heterociclilo de 4 a 7 miembros; o heterobicyclilo de 7 a 11 miembros, en la que T¹ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷, que son iguales o diferentes;

30 R⁷ es halógeno; CN; C(O)OR⁸; OR⁸; oxo (=O), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; C(O)R⁸; C(O)N(R⁸R^{8a}); S(O)₂N(R⁸R^{8a}); S(O)N(R⁸R^{8a}); S(O)₂R⁸; S(O)R⁸; N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b}); N(R⁸)S(O)N(R^{8a}R^{8b}); SR⁸; N(R⁸R^{8a}); NO₂; OC(O)R⁸; N(R⁸)C(O)R^{8a}; N(R⁸)S(O)₂R^{8a}; N(R⁸)S(O)R^{8a}; N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b}); N(R⁸)C(O)OR^{8a}; OC(O)N(R⁸R^{8a}); alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; o alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

R⁸, R^{8a}, R^{8b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁹, que son iguales o diferentes;

35 R⁹ es halógeno; CN; C(O)OR¹⁰; OR¹⁰; C(O)R¹⁰; C(O)N(R¹⁰R^{10a}); S(O)₂N(R¹⁰R^{10a}); S(O)N(R¹⁰R^{10a}); S(O)₂R¹⁰; S(O)R¹⁰; N(R¹⁰)S(O)₂N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)S(O)N(R^{10a}R^{10b}); SR¹⁰; N(R¹⁰R^{10a}); NO₂; OC(O)R¹⁰; N(R¹⁰)C(O)R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)₂R^{10a}; N(R¹⁰)S(O)R^{10a}; N(R¹⁰)C(O)N(R^{10a}R^{10b}); N(R¹⁰)C(O)OR^{10a}; o OC(O)N(R¹⁰R^{10a});

R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆, en la que alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; y alquino C₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;

40 X¹ es C(R^{11a}) o N; X² es C(R^{11b}) o N; X³ es C(R^{11c}) o N; X⁴ es C(R^{11d}) o N; X⁵ es C(R^{11e}) o N, a condición de que como máximo dos de X¹, X², X³, X⁴, X⁵ sean N;

R^{11a}, R^{11c}, R^{11e} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; C(O)OR¹²; OR¹²; C(O)R¹²; C(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂N(R¹²R^{12a}); S(O)N(R¹²R^{12a}); S(O)₂R¹²; S(O)R¹²;

- $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12} ; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$; T^2 ; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;
- 5 R^{11b} , R^{11d} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; $C(O)OR^{12}$; OR^{12} ; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})S(O)N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12} ; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;
- 10 R^{12} , R^{12a} , R^{12b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; y alquilo C_{1-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; está opcionalmente sustituido con uno o más R^{13} , que son iguales o diferentes;
- R^{13} es halógeno; CN; $C(O)OR^{14}$; OR^{14} ; $C(O)R^{14}$; $C(O)N(R^{14}R^{14a})$; $S(O)_2N(R^{14}R^{14a})$; $S(O)N(R^{14}R^{14a})$; $S(O)_2R^{14}$; $S(O)R^{14}$; $N(R^{14})S(O)_2N(R^{14a}R^{14b})$; $N(R^{14})S(O)N(R^{14a}R^{14b})$; SR^{14} ; $N(R^{14}R^{14a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{14}$; $N(R^{14})C(O)R^{14a}$; $N(R^{14})S(O)_2R^{14a}$; $N(R^{14})S(O)R^{14a}$; $N(R^{14})C(O)N(R^{14a}R^{14b})$; $N(R^{14})C(O)OR^{14a}$; $OC(O)N(R^{14}R^{14a})$; o T^2 ;
- 15 R^{14} , R^{14a} , R^{14b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; o alquilo C_{1-6} , en la que alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} , que son iguales o diferentes;
- R^{15} es halógeno; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16} ; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16} ; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$; $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$; o T^2 ;
- 20 R^{16} , R^{16a} , R^{16b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^2 ; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes;
- T^2 es fenilo; naftilo; indenilo; indanilo; cicloalquilo C_{3-7} ; heterociclo de 4 a 7 miembros; o heterobis ciclo de 7 a 11 miembros, en la que T^2 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{17} , que son iguales o diferentes;
- 25 R^{17} es halógeno; CN; $C(O)OR^{18}$; OR^{18} ; oxo (=O), donde el anillo está al menos parcialmente saturado; $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})S(O)N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18} ; $N(R^{18}R^{18a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; o alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{19} , que son iguales o diferentes;
- 30 R^{18} , R^{18a} , R^{18b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{19} , que son iguales o diferentes;
- 35 R^{19} es halógeno; CN; $C(O)OR^{20}$; OR^{20} ; $C(O)R^{20}$; $C(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2R^{20}$; $S(O)R^{20}$; $N(R^{20})S(O)_2N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})S(O)N(R^{20a}R^{20b})$; SR^{20} ; $N(R^{20}R^{20a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{20}$; $N(R^{20})C(O)R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)_2R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)R^{20a}$; $N(R^{20})C(O)N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})C(O)OR^{20a}$; o $OC(O)N(R^{20}R^{20a})$;
- R^{20} , R^{20a} , R^{20b} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} , en la que alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes.
- 40 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_{1-4} , sustituido con uno o dos R^3 , que son iguales o diferentes.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 es halógeno; OR^4 ; $C(O)T^1$; $C(O)N(R^4R^4a)$; o T^1 .
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^4 y R^4a están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; T^1 ; y alquilo C_{1-4} , opcionalmente sustituido con OR^6 .
- 45 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que T^1 es morfolinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; tetrahydrofuranilo; ciclobutilo; o ciclopropilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es H o CH_3 .
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} , R^{11d} , R^{11e} están seleccionados independientemente del grupo que consiste en H; halógeno; CN; OR^{12} ; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.
- 50 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X^1 , X^2 , X^4 , X^5 son distintos de N.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-(4-((4-((4-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 (S)-2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxipropan-2-il)acetamida;
 5 N-ciclopropil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(1-cianoetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-etil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 3,5-difluoro-N,N-dimetil-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;
 4-(((2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 10 4-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((4-sulfamoilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
 4-(((5-fluoro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 15 2-(4-((4-((3-difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 20 N,N-dimetil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((4-((3-difluorometoxi)bencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 25 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((4-((3-bromo-2-fluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 1-morfolino-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 30 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 4-(((5-fluoro-2-((1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 3,5-difluoro-4-(((5-fluoro-2-((1-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 35 N-isopropil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-ciclobutil-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 1-(2,2-dimetilmorfolino)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;

- (R)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 1-(2,2-dimetilniorpholino)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 10 (R)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(3-metilmorfolino)etanona;
- (R)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida;
- 15 (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida;
- 3,5-difluoro-4-(((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzenosulfonamida;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- N-cyelopropil-2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 20 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de isopropilo;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- N-isopropil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(terc-butil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 25 (S)-1-(3-metilmorfolino)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- N4-(2-cloro-6-fluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 30 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(pentan-3-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropil-N-metilacetamida;
- 35 N4-(3,6-dicloro-2-fluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N4-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- N-isopropil-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 40 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;

- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N4-(6-cloro-2,3-difluorobencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 3,5-difluoro-4-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 5 (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-metoxipropan-2-il)acetamida;
 5-cloro-N4-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 (S)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(3-metilmorfolino)etanona;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
 (S)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 15 2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 20 2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((356-dicloro-2-fluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N4-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida;
 N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N4-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-(5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 N-(2-idroxietil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2-fluoroetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 30 N-(2,2-difluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-(2,2-difluoroetil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((6-cloro-2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 2-(4-((4-((2-cloro-4,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
 N-(tetrahidrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 35 N4-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-5-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

- N-ciclopropil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,5-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N4-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 N4-(2,5-difluorobencil)-N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- N-(1-(tetrahidrofurano-3-il)etil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (R)-2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 10 N2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
- 2-(((5-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
- 2-(((5-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- N-(cianometil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 15 1-(2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-2-ona;
- N2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3,5-difluoro-2-metoxibenzil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 5-fluoro-N4-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N2-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 20 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 5-cloro-N4-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-dicloro-3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 25 (S)-2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (S)-2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (S)-2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 30 (R)-2-(4-((4-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (R)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 35 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)acetamida;
- 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 40 (S)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;

- (R)-2-(4-((4-((3,6-dicloro-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (S)-2-(4-((4-((2-cloro-4,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 5 (S)-2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2,4-difluoro-3-(((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonnitrilo;
- 5-cloro-N⁴-(3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 (R)-N-(tetrahidrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- (S)-N-(tetrahidrofurano-3-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
- 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)acetamida;
- 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)acetamida;
- 15 2-(4-((4-((2-cloro-6-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)acetamida;
- (R)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 20 (S)-2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (R)-2-(4-((4-((3,5-difluoropiridin-4-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- N⁴-(3,5-difluoropiridin-4-il)metil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 25 N-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etil)acetamida;
- (S)-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 30 (S)-2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- (R)-2-(4-((4-((3-ciano-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2-fluoro-6-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 35 (S)-2-(4-((4-((2-fluoro-6-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-idroxiopropan-2-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonnitrilo;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 40 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

- N^4 -(3-bromobencil)-5-cloro- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((5-bromo-2-fluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro- N^4 -(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5 3-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonitrilo;
 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,3-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 10 3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonitrilo;
 5-cloro- N^4 -(2-fluorobencil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-cloro- N^4 -(2,6-difluorobencil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro- N^4 -(3,5-difluorobencil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 15 N^4 -(2,3-difluorobencil)-5-fluoro- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 5-cloro- N^4 -(2,3-difluorobencil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 20 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(((5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzonitrilo;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 25 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etanona;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)etanona;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 30 2-(4-((5-cloro-4-((2-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etanona;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 35 2-(3-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-(2-((4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo);

- 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,5-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 10 4-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 15 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
 1-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
- 20 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 N⁴-(5-bromo-2-fluorobencil)-5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 4-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)fenol;
 6-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo;
- 25 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;
 ácido 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro-N⁴-(2,5-difluorobencil)-N²-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- 30 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 5-cloro-N⁴-(2-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-cianobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 35 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d₄-etanol;

- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d4-etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)1,1,2,2-d4-etanol;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanona;
- 1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
- 5 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(cianometil)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)etanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-etilbenzamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-(cianometil)benzamida;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 4-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 15 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(oxazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 20 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetyl)acetamida;
- 3-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona;
- N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-((metilsulfonil)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- (R)-1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
- 25 (S)-1-(4-((5-cloro-4-((2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol;
- 5-cloro-N⁴-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 5-cloro-N⁴-((3-fluoropiridin-2-il)metil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 30 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((4-((5-bromo-2,3-difluorobencil)amino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-6-(1H-pirazol-4-il)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 35 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;

- (S)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-3-carbonitrilo;
 (R)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-3-carbonitrilo;
 (S)-1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;
 5 1-(2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetil)azetidina-3-carbonitrilo;
 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 5-cloro-N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 10 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-cloro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 15 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metilbencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-ciano-3-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(hidroximetil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 20 N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 (S)-2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida;
 1-(4-((5-cloro-4-((2,5-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 25 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 ácido 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 N-ciclobutil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 30 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((4-(bencilamino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 35 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 ácido 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;

- ácido 2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- N-ciclobutil-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 1-(3,3-dimetilmorfolino)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
- 5 N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N⁴-(2,6-difluoro-4-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 2-(4-((4-((2,6-difluoro-4-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-metil-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-isopropil-N-metil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(terc-butil)-N-metil-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-cloro-N⁴-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 15 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 20 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-diclorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-diclorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 25 2-(4-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((3-fluoro-(trifluorotnetil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 30 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-isopropoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
- 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 35 2-(4-((5-cloro-4-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
- 5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,3-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;

- 5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N-ciclopropil-2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N-ciclopropil-2-(4-((4-((3,5-difluoro-2-metoxibencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 5 N-ciclopropil-2-(4-((4-((2,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 N⁴-(2,3-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
 N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metilpirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 10 5-metil-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(3,5-difluoro-2-metoxibencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((4-((3,5-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(N-metilsulfamoil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 15 2-(4-((5-cloro-4-((2-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2-(hidroximetil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-etoxi-2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 20 2-(4-((4-(bencilamino)-5-cloropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 25 2-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)fenoksi)acetonitrilo;
 2-(4-((5-cloro-4-((3-(cianometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;
 5-cloro-N⁴-(3-etoxi-2,6-difluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2-fluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 30 5-cloro-N⁴-(3-fluorobencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N²-(1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
 35 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

- 3,5-difluoro-4-(((5-metil-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 3,5-difluoro-4-(((5-fluoro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- N^4 -(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 5-cloro- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)- N^4 -(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 10 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 3-(((5-cloro-2-((1-(2-dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)benzamida;
- 15 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isobutilacetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
- N^4 -(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5-fluoro- N^2 -(1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 5-fluoro- N^2 -(1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazol-4-il)- N^4 -(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
- 20 N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonamidometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)-N-metilmetanosulfonamida;
- 25 (R)-N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- (S)-N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- 30 N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)-N-metilmetanosulfonamida;
- N-(3-(((5-metil-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
- ácido 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
- 2-(4-((5-cloro-4-((3-fluoro-2-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-cloro-4-((2-hidroxipiridin-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 35 5-cloro- N^4 -(2-fluoropiridin-3-il)metil)- N^2 -(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
- 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;

- 2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
5-cloro-N⁴-(5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((5-cloro-4-((5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
5 2-(4-((5-cloro-4-((5-(difluorometoxi)-2-fluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
N-(3-(((5-fluoro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonamidometil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
N-(3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)bencil)metanosulfonamida;
10 N⁴-(2,6-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
5-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
N-metil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N,N-dimetil-2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
15 2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
ácido 2-(4-((5-metil-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
ácido 2-(4-((4-((3-(difluorometoxi)bencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
ácido 2-(4-((4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acético;
2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
20 2-(4-((5-cloro-4-((2,6-difluoro-3-metoxibencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isobutilacetamida;
N-(terc-butil)-2-(4-((5-fluoro-4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
25 N-(1-(tetrahidrofurano-2-il)etil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N-((1,4-dioxan-2-il)metil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-metil-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
2-(4-((5-metil-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-fluoro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
30 2-(4-((5-fluoro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N⁴-(2-fluoro-6-metilbencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((5-cloro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida;
35 2-(4-((5-cloro-4-((3-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida;
5-cloro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-((metilsulfonil)metil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((5-cloro-4-((3-((metilsulfonil)metil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;

- 2-(4-((5-cloro-4-((3-((metilsulfonil)metil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
5-fluoro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
2-(4-((5-fluoro-4-((2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
5 5-cloro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-metilacetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
2-(4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;
10 N-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
2-(4-((5-fluoro-4-((2,3,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-isopropilacetamida;
(R)-N-(1-idroxiopropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N⁴-(3,6-dicloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
15 1-(3,3-dimetilazetidid-1-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
1-(3,3-dimetilmorfolino)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanona;
N-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-2-(4-((4-((2,4,6-trifluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
N⁴-bencil-5-cloro-N²-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
20 5-fluoro-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5,6-tetrafluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
N⁴-(3,5-difluorobencil)-5-metil-N²-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2,4,6-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
4-(((2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-metilpirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida;
N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
25 5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(3-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2,3,5-trifluorobencil)pirimidin-2,4-diamina;
5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
5-cloro-N⁴-(3,5-difluorobencil)-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
5-cloro-N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
30 2-(((5-cloro-2-((1-(2-idroxi-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
2-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N-metilbencenosulfonamida;
2-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
5-cloro-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
5-cloro-N²-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
35 N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N⁴-(2-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
2-(4-((4-((3-bromo-4-fluorobencil)amino)-5-metilpirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-1-morfolinoetanona;

- N²-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-N⁴-(2-metoxi-5-(metilsulfonil)bencil)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-(oxazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5
 5-cloro-N⁴-(2,6-difluorobencil)-N²-(1-((5-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(2-fluoro-5-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 5-fluoro-N⁴-(5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)etanol;
 10
 2-(4-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2-(metilsulfonil)bencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetamida; y
 (R)-2-(4-((4-((2,6-difluorobencil)amino)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación con una o varias de otras composiciones farmacéuticas.

- 15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno inmunológico, inflamatorio, autoinmunitario, o alérgico, o enfermedad de un rechazo de trasplante o una enfermedad injerto contra huésped.