

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 967**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2011 PCT/EP2011/069696**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062783**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2011 E 11782588 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2638031**

54 Título: **Derivados de pirazol aminopirimidina como moduladores de LRRK2**

30 Prioridad:

13.10.2011 US 201161546613 P
10.11.2010 US 412273 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2018

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

BAKER-GLENN, CHARLES;
BURDICK, DANIEL JON;
CHAMBERS, MARK;
CHEN, HUIFEN;
ESTRADA, ANTHONY;
SWEENEY, ZACHARY KEVIN y
CHAN, BRYAN K.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 653 967 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol aminopirimidina como moduladores de LRRK2

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que modulan la función de LRRK2 y son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por LRRK2, tales como la enfermedad de Parkinson.

10 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Huntington afectan a millones de individuos. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico, progresivo del sistema motor que afecta aproximadamente a una de cada 1000 personas, con la enfermedad hereditaria de Parkinson representando el 5-10 % de todos los pacientes. La enfermedad de Parkinson está causada por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, que deja a los pacientes con capacidad disminuida para dirigir y controlar sus movimientos. Los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson son temblores, rigidez, lentitud del movimiento y deterioro del equilibrio. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson también experimentan otros síntomas tales como cambios emocionales, pérdida de memoria, problemas de habla y trastornos del sueño.

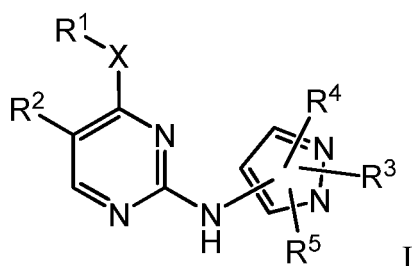
El gen que codifica la proteína cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2, del inglés *leucine-rich repeat kinase 2 protein*) se ha identificado en asociación con la enfermedad hereditaria de Parkinson (Paisan-Ruiz *et al.*, *Neuron*, Vol. 44 (4), 2004, pág. 595-600; Zimprich *et al.*, *Neuron*, Vol. 44 (4), 2004, 601-607). Los estudios *in vitro* demuestran que la mutación asociada a enfermedad de Parkinson da lugar a una actividad cinasa LRRK2 aumentada y una tasa disminuida de hidrólisis de GTP en comparación con el tipo silvestre (Guo *et al.*, *Experimental Cell Research*, Vol. 313 (16), 2007, pág. 3658-3670. Se han usado anticuerpos anti-LRRK2 para marcar cuerpos de Lewy del tronco encefálico asociados con enfermedad de Parkinson y anticuerpos corticales asociados con demencia con cuerpos de Lewis, lo que sugiere que LRRK2 puede desempeñar una función importante en la formación de cuerpos de Lewy y la patogénesis asociada con estas enfermedades (Zhou *et al.*, *Molecular Degeneration*, 2006, 1:17 doi:10.1186/1750-1326-1-17). LRRK2 también se ha identificado como un gen potencialmente asociado con un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y la susceptibilidad a la lepra (Zhang *et al.*, *New England J. Med.* Vol. 361 (2009) pág. 2609-2618).

También se ha asociado LRRK2 con la transición de deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer (documento WO2007/149789); discinesia inducida por L-Dopa (Hurley *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, Vol. 26, 2007, pág. 171-177; trastornos del SNC asociados con la diferenciación neuronal de células progenitoras (Milosevic *et al.*, *Neurodegen.*, Vol. 4, 2009, pág. 25); cánceres, tales como de riñón, de mama, de próstata, hemáticos y broncopulmonares y leucemia mielógena aguda (documento WO2011/038572); carcinomas papilares renales y tiroideos (Looyenga *et al.*, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012500108); mieloma múltiple (Chapman *et al.*, *Nature* Vol. 471, 2011, pág. 467-472); esclerosis lateral amiotrófica (Shtilbans *et al.*, *Amyotrophic Lateral Sclerosis* "Early Online 2011, pág. 1-7); artritis reumatoide (Nakamura *et al.*, *DNA Res.* Vol. 13 (4), 2006, pág. 169-183); y espondilitis anquilosante (Danoy *et al.*, *PLoS Genetics*, Vol. 6 (12), 2010, e1001195, pág. 1-5). El documento WO2009127642 describe N2,N4-difenilpirimidin-2,4-diaminas útiles como inhibidores de LRRK2.

En consecuencia, los compuestos y composiciones eficaces para modular la actividad de LRRK2 pueden proporcionar un tratamiento para enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC, tales como la enfermedad de Alzheimer y discinesia inducida por L-Dopa, para cánceres, tales como de riñón, de mama, de próstata, hemáticos, papilares y broncopulmonares, leucemia mielógena aguda y mieloma múltiple, y para enfermedades inflamatorias, tales como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. En particular, existe una necesidad de compuestos con afinidad por LRRK2 que sean selectivos para LRRK2 sobre otras cinasas, tales como JAK2, que puedan proporcionar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como PD.

55 **Sumario de la invención**

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en la que:

X es: -NR^a-; u -O- en el que R^a es hidrógeno;

R¹ es: alquilo C₁₋₆;

10

R² es: halo; ciano; o halo-alquilo C₁₋₆;

R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en el que la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterociclilalquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; arilalquilo C₁₋₆, en el que la porción arilo está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; heteroarilalquilo C₁₋₆, en la que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; o -Y-C(O)-R^d;

15

20

Y es alqueno C₂₋₆ o un enlace;

25

R^d es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil C₁₋₆-amino, haloalquilamino C₁₋₆, di-haloalquil C₁₋₆-amino, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterociclilalquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷;

30

R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; ciano; haloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; o -Y-C(O)-R^d;

35

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

40

cada R⁶ es independientemente: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; oxo; ciano; halo; o Y-C(O)-R^d;

cada R⁷ es independientemente: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; halo; oxo; alcoxi C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; -Y-C(O)-R^d; heterociclilo; heterociclilalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilsulfonilo C₃₋₆; y

45

cada R⁸ es independientemente: oxo; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; halo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; heterociclilo; heterociclilalquilo C₁₋₆; -Y-C(O)-R^d; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo.

50

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, los compuestos para su uso como medicamento y métodos de preparación de los compuestos.

Descripción detallada de la invención**Definiciones**

- 5 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas a continuación. Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.
- 10 "Alquilo" significa el resto de hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tienen de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.
- 15 "Alqueno" significa un radical de hidrocarburo lineal monovalente de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo ramificado monovalente saturado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo y similares.
- 20 "Alquino" significa un radical de hidrocarburo lineal monovalente de dos a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo ramificado monovalente saturado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo y similares.
- 25 "Alqueno" significa un radical de hidrocarburo saturado lineal divalente de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo saturado ramificado divalente de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 30 "Alcoxi" y "alquiloxi", que pueden usarse de forma intercambiable, significan un resto de la fórmula -OR, en donde R es un resto de alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.
- 35 "Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula R^a-O-R^b, en donde R^a es alquilo y R^b es alqueno como se define en el presente documento. Los grupos alcoxialquilo a modo de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- "Alcoxialcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R' en donde R es alqueno y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 40 "Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula -C(O)-R, en donde R es alquilo como se define en el presente documento.
- "Alcoxicarbonilo" significa un grupo de fórmula -C(O)-R en donde R es alcoxi como se define en el presente documento.
- 45 "Alquilcarbonilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-C(O)-R en donde R es alqueno y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- "Alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-R en donde R es alqueno y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 50 "Alcoxicarbonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-R' en donde R es alqueno y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 55 "Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-OH en donde R es alqueno como se define en el presente documento.
- "Alquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-NHR' en donde R es alqueno y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 60 "Dialquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-NR'R" en donde R es alqueno y R' y R" son alquilo como se define en el presente documento.
- "Alquilaminoalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-NHR' en donde R es alqueno y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 65 "Dialquilaminoalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-NR'R" en donde R es alqueno y R' y R" son alquilo como

se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula $-\text{SO}_2\text{-R}$, en donde R es alquilo como se define en el presente documento.

5 "Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $-\text{R}'\text{-SO}_2\text{-R}$ en donde R' es alquileo y R es alquilo como se define en el presente documento.

10 "Alquilsulfonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula $-\text{O-R-SO}_2\text{-R}'$ en donde R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

15 "Amino" significa un resto de fórmula $-\text{NRR}'$ en donde R y R' cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento. "Amino" por lo tanto incluye "alquilamino" (en donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (en donde R y R' son ambos alquilo).

"Aminocarbonilo" significa un grupo de la fórmula $-\text{C(O)-R}$ en donde R es amino como se define en el presente documento.

20 "Alcoxi-amino" significa un resto de la fórmula $-\text{NR-OR}'$ en donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

"Alquilsulfanilo" significa un resto de la fórmula $-\text{SR}$ en donde R es alquilo como se define en el presente documento.

25 "Aminoalquilo" significa un grupo $-\text{R-R}'$ en donde R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. En resto amino de "aminoalquilo" puede estar sustituido una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

30 "Aminoalcoxi" significa un grupo $-\text{OR-R}'$ en donde R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento.

35 "Alquilsulfonilamido" significa un resto de la fórmula $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{-R}$ en donde R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de la fórmula $-\text{R-O-C(O)-NR}'\text{R}$ en donde R es alquileo y R', independientemente cada R' es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

40 "Alquinilalcoxi" significa un grupo de la fórmula $-\text{O-R-R}'$ en donde R es alquileo y R' es alquinilo como se define en el presente documento.

45 "Arilo" significa un resto de hidrocarburo cíclico aromático monovalente que consiste en un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, estando cada uno opcionalmente sustituido.

50 "Aralalquilo" y "Aralquilo", que pueden usarse de forma intercambiable, significa un radical $-\text{R}^a\text{R}^b$ en donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilos, tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares, son ejemplos de arilalquilo.

55 "Arisulfanilo" significa un grupo de la fórmula $-\text{SO}_2\text{-R}$, en la que R es arilo como se define en el presente documento.

"Ariloxi" significa un grupo de la fórmula $-\text{O-R}$ en donde R es arilo como se define en el presente documento.

60 "Aralquiloxi" significa un grupo de la fórmula $-\text{O-R-R}'$ en donde R es alquileo y R' es arilo como se define en el presente documento.

"Carboxi" o "hidroxicarbonilo", que pueden usarse de forma intercambiable, significan un grupo de fórmula $-\text{C(O)-OH}$.

65 "Cianoalquilo" " significa un resto de la fórmula $-\text{R}'\text{-R}$, en donde R' es alquileo como se define en el presente documento y R es ciano o nitrilo.

"Cianoalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. Los

cicloalquilos particulares están sin sustituir o sustituidos con alquilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados (cicloalqueno) de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Cicloalquilalcoxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$ en donde R es alquileo y R' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define en el presente documento, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente el uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

"Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo el resto de los átomos en el anillo C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será en un anillo aromático. El anillo de heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo de fórmula $-R-R'$ en donde R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

"Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de la fórmula $-SO_2-R$ en donde R es heteroarilo como se define en el presente documento.

"Heteroariloxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R$ en donde R es heteroarilo como se define en el presente documento.

"Heteroaralquiloxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$ en donde R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos están sustituidos por halógenos iguales o diferentes. Los haloalquilos a modo de ejemplo incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$) y similares.

"Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en donde R es un resto haloalquilo como se define en el presente documento. Un haloalcoxi a modo de ejemplo es difluorometoxi.

"Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo de anillo es N, NH o N-alquilo y los restantes átomos de anillo forman un grupo alquileo.

"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, aunque sin limitación, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo,

tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

5 "Heterociclilalquilo" significa un resto de la fórmula -R-R' en donde R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

10 "Heterocicliloxi" significa un resto de fórmula -OR en donde R es heterociclilo como se define en el presente documento.

"Heterociclilalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR-R' en donde R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

15 "Hidroxiclalo" significa un resto de la fórmula -OR en donde R es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

"Hidroxiclalamino" significa un resto de la fórmula -NR-R' en donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

20 "Hidroxiclalaminoalquilo" significa un resto de la fórmula -R-NR'-R" en donde R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

25 "Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de la fórmula -R-(CO)-OH en donde R es alquileo como se define en el presente documento.

"Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-OH en donde R es alquileo como se define en el presente documento.

30 "Hidroxiclaloalquilo" o "hidroxialcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH en donde cada R es alquileo y puede ser el mismo o diferente.

35 "Hidroxiclalo" significa un resto alquilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxilo, siempre que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo

40 "Hidroxicicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se define en el presente documento en donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han reemplazado con un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo y similares.

45 "Alcoxiclaloalquilo" e "hidroxialcoxiclaloalquilo", que pueden usarse de forma intercambiable, significan un alquilo como se define en el presente documento que se sustituye al menos una vez con hidroxilo y al menos una vez con alcoxi. Por lo tanto, "alcoxiclaloalquilo" e "hidroxialcoxiclaloalquilo" abarcan, por ejemplo, 2-hidroxil-3-metoxi-propan-1-ilo y similares.

50 "Urea" o "ureido" significa un grupo de la fórmula -NR'-C(O)-NR''R''' en la que R', R'' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carbamato" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-NR'R" en donde R' y R" cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo.

55 "Carboxi" significa un grupo de la fórmula -O-C(O)-OH.

"Sulfonamido" significa un grupo de la fórmula -SO₂-NR' en la que R', R'' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

60 "Opcionalmente sustituido", cuando se usa asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", significa un arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR, -SO₂R (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (donde n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son,

independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo). Determinados sustituyentes opcionales particulares para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino y alquilsulfonilo. En una realización, los sustituyentes son metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino y metanosulfonilo.

5 "Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con dicho término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, aunque sin limitación, halógeno, alcano o arilenosulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

"Modulador" significa una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen, aunque sin limitación, agonista, antagonista y similares, como se define en el presente documento.

15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no se produce.

20 "Enfermedad" y "cuadro clínico" significa cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el solvente es inerte en las condiciones de la reacción que se está describiendo en conjunción con este, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

25 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente o de otro modo no deseada e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario y también humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, como se definen en el presente documento y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Se refiere a sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Los ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metano-sulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a vehículos y sustancias auxiliares, tales como diluyentes o excipientes, que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación. Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. En particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales de adición de ácidos con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido succínico o ácido salicílico. Además, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de una base inorgánica incluyen, aunque sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, sales de magnesio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I también pueden estar presentes en forma de zwitteriones. Son sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácidos, tales como las sales de clorhidrato, las sales formiato o sales trifluoroacetato. Son específicas las sales formiato (sales de ácido fórmico).

60 Las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes con ácidos pueden obtenerse mediante métodos convencionales conocidos para el experto en la materia, por ejemplo disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede realizarse por tratamiento de tal compuesto con dicha base. Un método posible para formar dichas sales es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = catión metálico o de amonio y n =

número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y para retirar el disolvente por evaporación o liofilización. Son sales particulares, clorhidrato, formiato y trifluoroacetato.

5 En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermedios, pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos expuestos en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica o de manera análoga a los mismos.

10 Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en el compuesto precursor *in vivo*.

15 La expresión "concentración inhibidora media máxima" (CI_{50}) indica la concentración de un compuesto particular necesaria para obtener el 50 % de inhibición de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI_{50} pueden convertirse de forma logarítmica a valores de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), en que valores mayores indican una potencia exponencialmente mayor. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas. El valor de CI_{50} puede convertirse a una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). La expresión "constante de inhibición" (K_i) indica la afinidad de unión absoluta de un inhibidor particular para un receptor. Se mide usando ensayos de
20 competición de unión y es igual a la concentración en la que el inhibidor particular ocuparía el 50 % de los receptores si no estuviese presente un ligando que compita (por ejemplo, un radioligando). Los valores de K_i pueden convertirse logarítmicamente a valores de pK_i ($-\log K_i$), en los que valores mayores indican potencia exponencialmente mayor.

25 La expresión "como se define en el presente documento" y "como se describe en el presente documento" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la amplia definición de la variable, así como definiciones preferidas, más preferidas y muchas más preferidas, en caso de haberlas.

30 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

"Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente uno sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal forma que puede realizarse una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con éste en la química sintética. Determinados
35 procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo amino protector" y "grupo nitrógeno protector" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a aquellos grupos orgánicos que se pretende que protejan al átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá cómo seleccionar un grupo por su facilidad de retirada y por la capacidad para soportar las reacciones posteriores.

45 "Solvatos" significa formas de adición de disolventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua mantiene su estado molecular como H_2O , siendo capaz tal combinación de formar un hidrato o más.
50

"Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que perjudica las habilidades motoras, el habla y/o la función cognitiva. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblor, ralentización del movimiento físico (bradicinesia) y pérdida del movimiento físico (acinesia).
55

"La enfermedad de cuerpos de Lewie (Lewy)" también llamada "demencia con cuerpos de Lewie", "enfermedad difusa con cuerpos de Lewie", "enfermedad cortical con cuerpos de Lewie", significa un trastorno neurodegenerativo caracterizado anatómicamente por la presencia de cuerpos de Lewie en el cerebro.

60 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamífero significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, aunque sin limitación, aves y similares. El término
65 "sujeto" no indica una edad o género en particular.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un cuadro clínico, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el cuadro clínico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, del cuadro clínico que se esté tratando, de la gravedad o la enfermedad tratada, de la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, del juicio del médico adjunto o veterinario facultativo y otros factores.

Las expresiones "aquellos definidos anteriormente" y "aquellos definidos en el presente documento" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable, así como definiciones particulares, en caso de haberlas.

"Tratar" o "tratamiento" de un cuadro clínico incluye, entre otras cosas, inhibir el cuadro clínico, es decir, detener el desarrollo del cuadro clínico o sus síntomas clínicos y/o aliviar el cuadro clínico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del cuadro clínico o de sus síntomas clínicos.

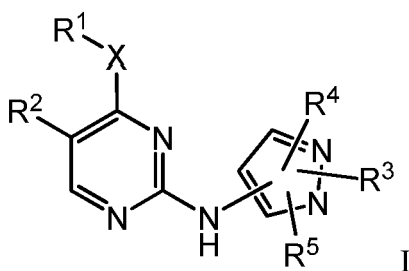
Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura usada en esta solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0, el sistema informatizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en el presente documento se prepararon usando ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa. Cuando se muestra un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y variables tales como R^a, R^b o R^c se muestran en el anillo de heteroarilo, tales variables pueden estar enlazadas o unidas al nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe uno más centros quirales en una estructura, pero no se muestra estereoquímica específica para los centros quirales, ambos enantiómeros asociados con cada uno de dichos centros quirales están abarcados por la estructura. En los casos en los que una estructura mostrada en el presente documento puede existir en múltiples formas tautoméricas, todos estos tautómeros están abarcados por la estructura. Los átomos representados en las estructuras en el presente documento pretenden abarcar todos los isótopos de origen natural de dichos átomos. Por tanto, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en el presente documento pretenden incluir deuterio y tritio, y los átomos de carbono pretenden incluir los isótopos C¹³ y C¹⁴.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X es: -NR^a-; u -O- en el que R^a es hidrógeno;

R¹ es: alquilo C₁₋₆;

R² es: halo; ciano; o halo-alquilo C₁₋₆;

R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en el que la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido

una o más veces con R⁷; heterociclil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; aril-alquilo C₁₋₆, en el que la porción arilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁸; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; heteroaril-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁸; o -Y-C(O)-R^d;

Y es alquilenos C₂₋₆ o un enlace;

R^d es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil C₁₋₆-amino, halo-alquilamino C₁₋₆, di-halo-alquil C₁₋₆-amino, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷, o heterociclil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷;

R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; ciano; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; o -Y-C(O)-R^d;

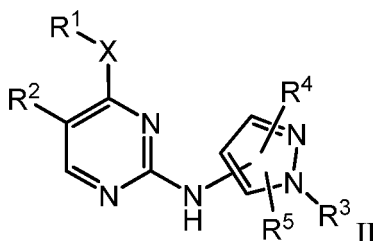
R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

cada R⁶ es independientemente: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; oxo; ciano; halo; o Y-C(O)-R^d;

cada R⁷ es independientemente: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; oxo; alcoxi C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; -Y-C(O)-R^d; heterociclilo; heterociclil-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilsulfonyl C₃₋₆; y

cada R⁸ es independientemente: oxo; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; alquil-sulfonyl C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; heterociclilo; heterociclil-alquilo C₁₋₆; -Y-C(O)-R^d; cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-sulfonyl.

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos de la fórmula II:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

X es: -NR^a-; u -O- en el que R^a es hidrógeno;

R¹ es: alquilo C₁₋₆;

R² es: halo; ciano; o halo-alquilo C₁₋₆;

R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆; alquilsulfonyl-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterociclil-alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo;

R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; ciano; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo; y

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -NR^a- u -O-.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -NR^a.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -O-.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -NH- u -O-.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -NH-.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, X es -O-.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^a es hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R¹ es metilo o etilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R¹ es metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R¹ es etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es: halo; halo-alquilo C₁₋₆ o ciano.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es: flúor; bromo; cloro; yodo; trifluorometilo; o ciano.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es: cloro; trifluorometilo; o ciano.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es: halo; o halo-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es halo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es halo-alquilo C₁₋₆.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es flúor, cloro o bromo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es cloro.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es flúor.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es bromo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es yodo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es trifluorometilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R² es ciano.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; o -Y-C(O)-R^d.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonilalquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; o -C(O)-R^c.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^b, en el que R^b es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el
- 65

que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷; o -C(O)-R^d.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

20 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en el que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo.

25 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en el que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidínilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁷ como se define en el presente documento.

En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en el que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo.

30 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en el que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁷ como se define en el presente documento.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-(morfolin-4-il)-etilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; o morfolin-4-il-carbonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R³ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-(morfolin-4-il)-etilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; o tetrahidropiran-4-ilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es halo-alquilo C₁₋₆.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alqueno C₂₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alquino C₂₋₆.

50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es hidroxi-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que el la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heterociclilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heterociclil-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es -C(O)-R^c.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciano-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alquilsulfonilo C₁₋₆.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es amino-alquilo C₁₋₆.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es arilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es fenilo opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁸.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁸.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es heteroarilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: hidrógeno; metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilo; metanosulfonilo; etilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; sec-butilsulfonilo; morfolin-4-il-etilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxietilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo; 2-metoxi-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidrofurano-3-ilo; 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidro-2H-piran-3-ilo; fenilo; 4-(metilsulfonil)fenilo; 4-ciano-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 3,5-difluorofenilo; 4-(dimetilaminocarbonil)-fenilo; 4-(ciclopropilsulfonil)fenilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-fluoroetilo; difluorometilo; 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1-metil-ciclopropilcarbonilo; 3-metilpiridin-4-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo; piridin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-5-ilo; piridin-2-ilmetilo; 1-(piridin-2-il)etilo; ciclopropilsulfonilo; 1-ciano-1-metil-etil (también llamado 2-ciano-propan-2-ilo); 2-ciano-etilo; 1-ciano-etilo; 2-ciano-2-metil-propilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo; 1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilo; (3-metiloxetan-3-il)metilo; (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-acetil-piperidin-4-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo; 2-oxo-piperidin-5-ilo; 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 2-metoxiciclopentilo; 3-metoxiciclopentilo; 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo; tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-metoxipropan-2-ilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo; 1-isopropilazetidín-3-ilo; 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo; 1-metilpirrolidin-3-ilo; ((2-metoxietil)piperidin-4-ilo); 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo; 2-metil-2-morfolino-propilo; 4,4-difluorociclohexilo; morfolin-4-il-carbonilo; dimetilamino-carbonil-metilo; metilamino-carbonil-metilo; 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; pirrolidin-1-il-carbonilo; 1-ciano-ciclopropilo; 1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etilo; 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; 1-(metoxi-carbonil)-etilo; 1-(*tert*-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(2,2,2-trifluoroetillamino-carbonil)-1-metiletilo; 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metiletilo; 1-(etilamino-carbonil)-ciclobutilo; 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-ciano-ciclobutilo; 2-metoxi-1-metil-etilo; 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo; 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo; 1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-ilo; isopropilsulfonilo; butano-2-sulfonilo; 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo; 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo; piridin-3-ilmetilo; 6-metil-piridin-2-ilmetilo; 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo; pirimidin-2-il-metilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo; piridazin-3-ilmetilo; piperidin-3-ilo; pirazin-2-ilmetilo; 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo; pirimidin-4-ilmetilo; 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo; 1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxiciclopentilo; dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo; 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo; 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo); 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilo; metanosulfonilo; etilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; sec-butilsulfonilo; morfolin-4-il-etilo;

- oxetan-3-ilo; 2-metoxietilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo; 2-metoxi-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidrofurano-3-ilo; 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidro-2H-piran-3-ilo); fenilo; 4-(metilsulfonil)fenilo); 4-ciano-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 3,5-difluorofenilo; 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo); 4-(ciclopropilsulfonil)fenilo; 2,2,2-trifluoroetilo; 2-fluoroetilo; difluorometilo; 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1-metil-ciclopropil-carbonilo; 3-metilpiridin-4-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo; piridin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidinilo; piridin-2-ilmetilo; 1-(piridin-2-il)etilo; ciclopropilsulfonilo; 1-ciano-1-metil-etil (también llamado 2-ciano-propan-2-ilo); 2-ciano-etilo; 1-ciano-etilo; 2-ciano-2-metil-propilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo; 1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilo; (3-metiloxetan-3-il)metilo; (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-acetil-piperidin-4-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo; 2-oxo-piperidin-5-ilo; 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 2-metoxiciclopentilo; 3-metoxiciclopentilo; 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo; tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-metoxipropan-2-ilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo); 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo; 1-isopropilazetidín-3-ilo; 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo; 1-metilpirrolidin-3-ilo; ((2-metoxietil)piperidin-4-ilo); 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo; 2-metil-2-morfolino-propilo; 4,4-difluorociclohexilo; morfolin-4-il-carbonilo; dimetilamino-carbonil-metilo; metilamino-carbonil-metilo; 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; pirrolidin-1-il-carbonilo; 1-ciano-ciclopropilo; 1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etilo; 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; 1-(metoxi-carbonil)-etilo; 1-(*tert*-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metiletilo; 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metiletilo; 1-(etilamino-carbonil)-ciclobutilo; 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-ciano-ciclobutilo; 2-metoxi-1-metil-etilo; 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo; 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo; 1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-ilo; isopropilsulfonilo; butano-2-sulfonilo; 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo; 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo; piridin-3-ilmetilo; 6-metil-piridin-2-ilmetilo; 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo; pirimidin-2-il-metilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo; piridazin-3-ilmetilo; piperidin-3-ilo; pirazin-2-ilmetilo; 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo; pirimidin-4-ilmetilo; 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo; 1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxiciclopentilo; dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo; 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo; 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: hidrógeno; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; o morfolin-4-il-carbonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; o tetrahidropiran-4-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; o 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; o 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es: metilo; etilo; o isopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es hidrógeno.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es etilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es n-propilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es isopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metoxi-etilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es oxetan-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es tetrahidropiran-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es morfolin-4-il-carbonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es butilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciclopropilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciclopropilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciclobutilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es metanosulfonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es etilsulfonilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciclopropilsulfonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es sec-butilsulfonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es morfolin-4-il-etilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-hidroxi-2-metil-propilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metoxi-propilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es tetrahidrofurano-3-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es (tetrahidro-2H-piran-3-il).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es fenilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es (4-(metilsulfonil)fenilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 4-ciano-fenilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 4-fluoro-fenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula IV, R³ es 4-cloro-fenilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3,5-difluorofenilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 4-(ciclopropilsulfonil)fenilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2,2,2-trifluoroetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-fluoroetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es difluorometilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-ciclopropil-carbonilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-metilpiridin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metilpiridin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es piridin-2-ilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirimidin-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirimidin-5-ilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es piridin-2-ilmetilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(piridin-2-il)etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ciclopropilsulfonilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-ciano-1-metil-etil (también llamado 2-ciano-propan-2-ilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-ciano-etilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-ciano-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-ciano-2-metil-propilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(metilsulfonyl)azetidín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es (3-metiloxetan-3-il)metilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-acetil-piperidin-4-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-piperidin-4-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-oxo-piperidin-5-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metoxiciclopentilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-metoxiciclopentilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metoxipropan-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)pirrolidín-3-ilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-isopropilazetidín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metilpirrolidín-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es ((2-metoxietil)piperidin-4-ilo).
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1-(metilamino-carbonil)etilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metil-2-morfolino-propilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 4,4-difluorociclohexilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es dimetilamino-carbonil-metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es metilamino-carbonil-metilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirrolidin-1-il-carbonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-ciano-ciclopropilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(metoxi-carbonil)-etilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(*terc*-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(etilamino-carbonil)-ciclobutilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-ciano-ciclobutilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-metoxi-1-metil-etilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es isopropilsulfonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es butano-2-sulfonilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo. En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es piridin-3-ilmetilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 6-metil-piridin-2-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetiletilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirimidin-2-il-metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es piridazin-3-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es piperidin-3-ilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirazin-2-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es pirimidin-4-ilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxi-ciclopentilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.
- En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es arilo, dicho arilo puede ser fenilo sin sustituir o fenilo sustituido una o más veces con R⁸, o en determinadas realizaciones, una, dos veces o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o ciano.
- 40 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, tal resto heteroarilo puede ser pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o dos veces con R⁸, o en determinadas realizaciones, sustituido una o dos veces con alquilo C₁₋₆.
- 45 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, tal resto heteroarilo puede ser pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o oxadiazolilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o dos veces con R⁸, o en determinadas realizaciones, sustituido una o dos veces con alquilo C₁₋₆.
- 50 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, tal resto heteroarilo puede ser pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁸.
- En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es heterociclilo, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranoilo, tetrahydrofuranoilo, azetidinoilo, [1,3]dioxolanoilo o tetrahydrotiopiranoilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- 55 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R³ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranoilo, tetrahydrofuranoilo, azetidinoilo, [1,3]dioxolanoilo o tetrahydrotiopiranoilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R³ es -Y-C(O)-R^d.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es un enlace.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es alquilenilo C₂₋₆.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es isopropilidino.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es metileno.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es etileno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es $-C(CH_3)_2$.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es $-CH_2$.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es $-CH(CH_3)$.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es $-CH_2-C(CH_3)_2$.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, Y es $-C(CH_3)_2-CH_2$.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino o heterociclilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es alquilo C_{1-6} .
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es alcoxi C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es amino.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es halo-alquilo C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es hidroxi-alquilo C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es ciano-alquilo C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es amino-alquilo C_{1-6} .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 .
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 .
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es heterociclil-alquilo C_{1-6} , en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 .
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es 1-metil-ciclopropilo; metilamino; dimetilamino; pirrolidin-1-ilo; metoxi; ciclopropil-metilo; etilo; 2,2,2-trifluoro-etilo; *tert*-butilo; o isopropilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es 1-metil-ciclopropilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es metilamino.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es dimetilamino.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es pirrolidin-1-ilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es metoxi.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es ciclopropil-metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es etilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es 2,2,2-trifluoro-etilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es *tert*-butilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R^d es isopropilo.

5 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en las que R^d es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁷ como se define en el presente documento.

10 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en las que R^d es heterociclilo, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahydrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.

15 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R^d es heterocicilil-alquilo C₁₋₆, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidinilo, [1,3]dioxolanilo o tetrahydrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: alquilo C₁₋₆; halo; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es alquilo C₁₋₆.

40

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es ciano.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es halo-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es hidroxi-alquilo C₁₋₆.

50

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es hidrógeno o metilo.

55

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es -C(O)-R^c, en el que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es -C(O)-R^c, en el que R^c es heterociclilo.

65 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en las que R^c es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en las que R^c es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; metilo; isopropilo; ciclopropilo; cloro; o morfolin-4-il-carbonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; metilo; isopropilo; ciclopropilo; o cloro.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es metilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es isopropilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es cloro.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es morfolin-4-il-carbonilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es 2-fluoro-etilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁶.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces, o una o dos veces, con R⁶.

30 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁴ es -Y-C(O)-R^d.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, o R³ y R⁴, junto con los átomos a los que están unidos, puede formar un anillo de 5 o 6 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, N y S.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁵ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁵ es alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁵ es metilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; ciano; o halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; o halo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es alquilo C₁₋₆.

50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es halo-alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es alcoxi C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es ciano.

55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es Y-C(O)-R^d.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁶ es oxo.

60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, cada R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; alquilsulfonilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; heterociclilo; o cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alquilo C₁₋₆.

65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆.

- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es halo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alquilsulfonilo C₁₋₆.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es ciano.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es -Y-C(O)-R^d.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es heterociclilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquilsulfonilo C₃₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es oxo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es heterocicliil-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquilo C₃₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 25 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R⁷ es heterociclilo, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- 30 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R⁷ es heterocicliil-alquilo C₁₋₆, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, cada R⁸ es independientemente oxo; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; halo; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶, o cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es oxo. En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es halo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es ciano.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es heterociclilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es -Y-C(O)-R^d.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es oxo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es halo-alquilo C₁₋₆.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es halo.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es alquil-sulfonilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es alcoxi C₁₋₆.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es ciano; heterociclilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es heterociclil-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es -Y-C(O)-R^d.

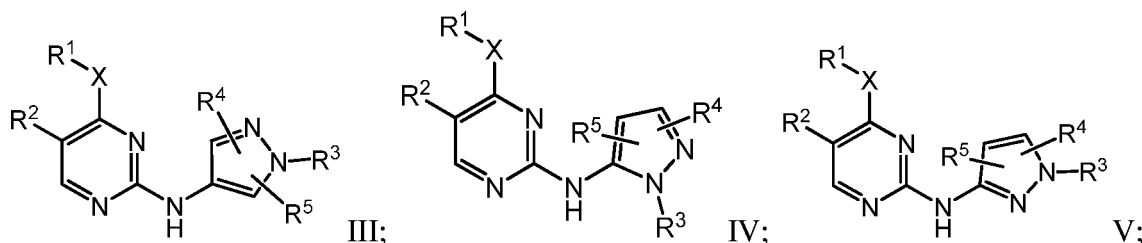
En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es cicloalquilo C₃₋₆.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I o fórmula II, R⁸ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo.

En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R⁸ es heterociclilo, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopirranilo.

25 En realizaciones de fórmula I o fórmula II, en la que R⁸ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, tal resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopirranilo.

30 En determinadas realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos de fórmulas III, IV y V:



35 en las que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula III.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula IV.

40 En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula V.

En donde cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c y R^d es alquilo o contiene un resto alquilo, tal alquilo puede ser alquilo inferior, es decir alquilo C₁₋₆ y en muchas realizaciones pueden ser alquilo C₁₋₄.

45 En una determinada realización, la invención se refiere al compuesto como se describe en el presente documento, que se selecciona entre el grupo que consiste en

N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

50 N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N⁴-metil-N²-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

55 5-cloro-N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,

N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5 N⁴-metil-5-(trifluorometil)-N²-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 10 5-Cloro-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 15 N²-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-Cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 20 5-cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 25 2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 N²-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 30 N²-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 35 5-Cloro-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 40 5-Cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N²-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 45 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 50 5-Fluoro-N⁴-metil-N²-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Fluoro-N⁴-metil-N⁴-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 55 N²-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 60 N²-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 65 5-Cloro-N²-(5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,

- 5-Cloro-4-metoxi-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N⁴-metil-N²-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5 5-Cloro-N²-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Metil-N²-(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 10 5-Cloro-N-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 15 N²-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N²-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-N²-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 20 5-cloro-N-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 25 N²-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 N²-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 30 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35 5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 N⁴-etil-N²-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 40 (4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona,
 (4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona,
 45 4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-cloro-N-(1-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 50 5-cloro-N-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 2-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 55 2-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 5-cloro-4-etoxi-N-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-amina,
 60 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 (4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 65 (4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,

(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-(1-metanosulfonil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[5-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina,
 5 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-benzotrilo,
 10 N²-(5-Metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina,
 15 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-{1-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}-amina,
 N²-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N⁴-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N⁴-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-Bromo-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-yodo-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 25 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 30 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 35 5-bromo-N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 40 5-bromo-N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
 2-metil-1-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 45 5-cloro-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 50 5-bromo-N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 N²-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-etil-N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N²-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 60 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 65 5-bromo-N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,

N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(metilsulfonil)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5
 5-cloro-N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 10
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 15
 N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 20
 5-bromo-N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 25
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-((1S,5S)-8-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 30
 diamina,
 N2-(1-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35
 N2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 40
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 45
 1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona,
 ciclopropil(4-(5-metil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 50
 ciclopropil(4-(3-metil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona,
 N2-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55
 N2-(5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 60
 N4-metil-N2-(4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65
 N4-etil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N2-(5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5 4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzonnitrilo,
 4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzonnitrilo,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 10 N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona,
 15 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona,
 5-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona,
 5-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona,
 20 N2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N,N-dimetil-4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamida,
 25 4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 30 N4-etil-N2-(3-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35 4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzonnitrilo,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N,N-dimetil-4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamida,
 40 N2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 45 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 50 N2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-metil-1-(4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)propan-1-
 ona,
 60 N4-etil-N2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65 N4-metil-N2-(5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N2-(5-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-
 5 ona,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 10 ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 N4-etil-N2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 15 (S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 20 (S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 25 N2-(1-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(3-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 30 N4-metil-N2-(1-metil-5-(metilamino)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35 N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 40 N2-(1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N2-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 45 1-(3-*terc*-butil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 50 (R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 R)-N2-(1-(1-metoxipropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 N4-metil-N2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 60 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65 N4-metil-N2-(5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-(1-isopropilazetid-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
5 1-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo,
N4-etil-N2-(1-(isopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-(isopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
10 N2-(1-(isopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-(sec-butilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
15 N2-(1-(sec-butilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
1-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
N2-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
20 N2-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
25 N2-(5-cloro-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
30 N2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(5-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
35 N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetraidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetraidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
(R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
40 1-(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
1-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
45 1-(3-ciclopropil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N,2-dimetilpropanamida,
N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
50 N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
(R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
55 N2-(5-cloro-1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(5-cloro-1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
60 N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
65 N2-(1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N2-(5-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol,
 5 N²-(1-(etilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propan-2-ol,
 10 N2-[1-(2-Metoxi-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 15 N4-Metil-N2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N2-(1-difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N2-(1-difluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-Bromo-N2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N2-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 25 5-Bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N2-[1-(4-cloro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 30 N2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-2-ona,
 4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 35 N2-[1-(4-Ciclopropanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-benzoniitrilo,
 40 N4-Etil-N2-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 1-(14-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona,
 1-{4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-pipendin-1-il}-2-metil-propan-1-ona,
 45 N4-Metil-N2-[3-metil-1-(3-metil-piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-((R)-2-Metoxi-propil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 50 N2-[1-(2,6-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-(1,1-Dioxo-hexahidro-1,4-tiopiran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-
 diamina,
 55 N2-[1-((R)-2-Metoxi-1-metil-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-[3-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 60 N4-Metil-N2-[5-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-(1-Isopropil-azetid-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[5-metil-1-(propano-2-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 65 N2-(5-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,

N2-(3-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5 N4-Etil-N2-[1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 10 N2-[1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-Etanosulfonil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 15 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 20 N2-(1-Ciclopropanosulfonil-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-amina,
 25 N4-Metil-N2-[3-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[1-(2-metoxi-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 30 1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
 1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
 35 N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 40 1-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 45 N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 50 N4-Etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 55 N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 60 3-[5-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 65 N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,

N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5 3-[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 N4-Etil-N2-[1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 10 3-Metil-1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol,
 3-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol,
 N2-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 15 N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 20 N4-Metil-N2-[3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 3-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 N4-Etil-N2-{3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 25 N2-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-Fluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 30 N4-Etil-N2-(3-metil-1-[1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 35 N4-Etil-N2-[1-(3-fluoro-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol,
 40 2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 45 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 50 diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 55 diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 60 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,

N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

5 N2-(1',5-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N2-(1',3-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

10 N2-(1-(2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,

15 2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

20 2-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

25 2-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

30 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

35 2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

40 2-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

45 2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

50 2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

4-(etilamino)-2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

55 4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

60 2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo,

65 2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

2-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino) pirimidin-5-carbonitrilo,
2-(5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino) pirimidin-5-carbonitrilo,
5 2-(1-Difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
10 2-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
4-Metilamino-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
4-Metilamino-2-(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
15 4-Metilamino-2-(3-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
2-[1-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
20 (5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(morfolino)metanona,
2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
25 N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
N-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
30 N-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
N,N,2-trimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
35 2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
40 1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
(R)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
(R)-N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
45 (S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
50 3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
55 2-(3-etil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
(R)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
60 (R)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
(S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
(S)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
65 (S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,

- (S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 2-(4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 5 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 2-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 10 2,2-dimetil-3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 2,2-dimetil-3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
 15 N-*terc*-butil-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida,
 20 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-etil-2-metilpropanamida,
 N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 25 N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 N-etil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida,
 30 N-isopropil-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo,
 N,2-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 35 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
 Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propiónico,
 40 Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propiónico,
 (S)-N,N-Dimetil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionamida,
 45 R)-2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo,
 2-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-pirazol-1-il]-2-metilpropionitrilo,
 (R)-2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo,
 50 N-Etil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 N-Etil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 55 Etilamida del ácido 1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclobutanocarboxílico,
 2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-isobutiramida,
 N-Isopropil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 60 N-Metil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 1-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo,
 65 N-*terc*-Butil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,

2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,

2-[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,

5 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metilpropionitrilo,

2-(3-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
y

10 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización determinada, la invención se refiere al compuesto como se describe en el presente documento para su uso como medicamento.

En una realización determinada, la invención se refiere al compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

20 En una realización determinada, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

En una realización determinada, la invención se refiere a una composición que comprende:

25

(a) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) un compuesto como se describe en el presente documento.

30 En una realización determinada, la invención se refiere a un compuesto como se describe en el presente documento para su uso para tratar la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento.

35 La invención también proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso para tratar una enfermedad o afección mediada por o asociada de otro modo con el receptor de LRRK2, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La enfermedad puede ser una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o demencia con cuerpos de Lewy.

40

La enfermedad puede ser un trastorno del SNC, tal como la enfermedad de Alzheimer o la discinesia inducida por L-Dopa.

45 La enfermedad puede ser un cáncer o trastorno proliferativo tal como cáncer de riñón, de mama, de próstata, hemático, papilar o broncopulmonar, leucemia mielógena aguda o mieloma múltiple.

La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria, tal como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.

50 La invención también proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso para potenciar la memoria cognitiva, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

55 Los compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención se muestran en los ejemplos experimentales a continuación.

Síntesis

60 Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante varios métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

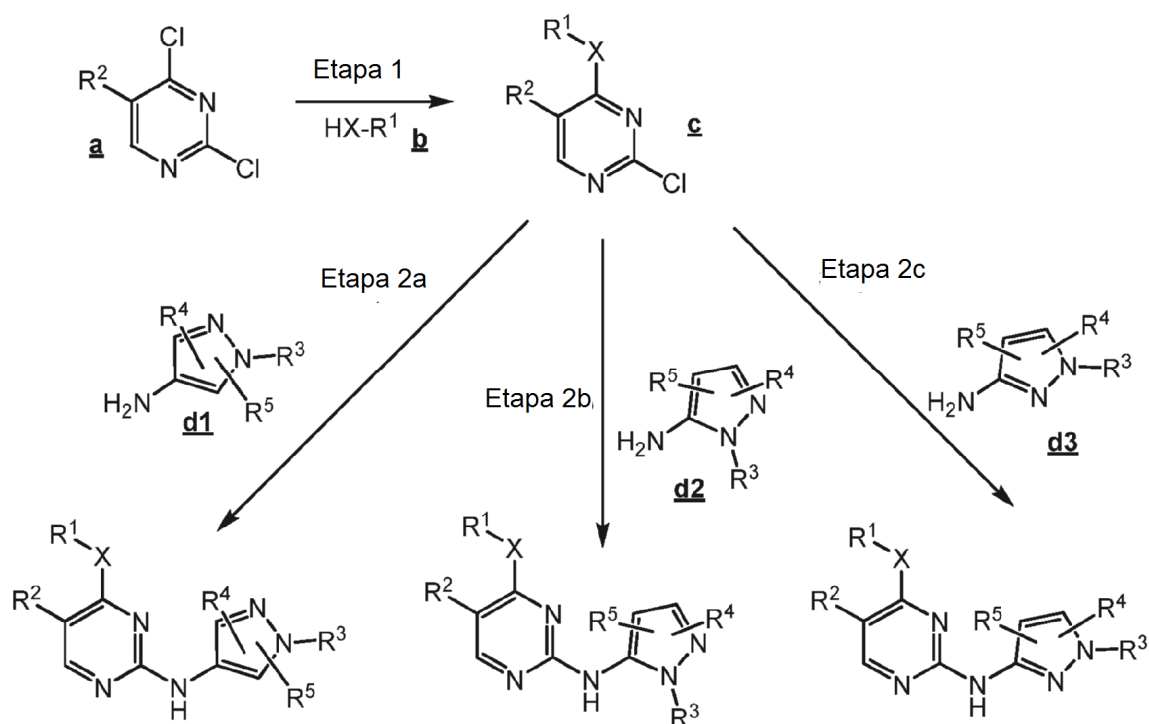
65 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están o bien disponibles a través de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York,

1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán a los expertos en la materia habiéndose referido a la descripción contenida en esta Solicitud.

5 Los materiales de partida e intermedios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

10 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento pueden realizarse en una atmósfera inerte a presión atmosférica, en un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C o convenientemente a temperatura normal (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

15 El Esquema A posterior ilustra un procedimiento sintético que puede usarse para preparar compuestos específicos de fórmula I, en la que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.



20 ESQUEMA A

25 En la etapa 1 del Esquema A, el compuesto de dicloropirimidina a se hace reaccionar con el reactivo b para proporcionar el compuesto de pirimidina c. La reacción de la etapa 1 puede tener lugar en condiciones de disolvente polar. En realizaciones de la invención donde X es -O- (el reactivo b es un alcohol), la reacción de la etapa 1 puede realizarse en presencia de base.

30 Tras la etapa 1, se realiza una de las etapas 2a, 2b y 2c. En la etapa 2a, el compuesto de pirimidina c se somete a una reacción con un compuesto de 4-amino-pirazol d1 para proporcionar un compuesto de aminopirimidina de fórmula III. En la etapa 2b, el compuesto de pirimidina c se hace reaccionar con el compuesto de 5-amino-pirazol d2 para proporcionar un compuesto de aminopirimidina de fórmula IV. En la etapa 2c, el compuesto de pirimidina c se trata con el compuesto de 3-amino-pirazol d3 para producir un compuesto de aminopirimidina de fórmula V. La reacción de las etapas 2a-2c puede tener lugar en un disolvente prótico polar y en presencia de un ácido, tal como HCl.

35 Son posibles muchas variaciones en el procedimiento del Esquema A y serán evidentes para los expertos en la materia. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en los ejemplos más adelante.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son normalmente 1-500 mg al día, por ejemplo, 1-100 mg al día y, en algunas realizaciones 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, de la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del facultativo médico involucrado. Un experto en la materia del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación innecesaria y apoyándose en el conocimiento personal y en la divulgación de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como una formulación farmacéutica que incluye aquellas adecuadas para administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Un modo particular de administración es generalmente oral, usando una pauta de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de la afección.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos o diluyentes, puede ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcional al intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, de manera más amplia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación comprenden un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener de aproximadamente un uno (1) a aproximadamente un setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con este. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar pueden estar en formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están pensadas para convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes

solubilizantes y similares.

- 5 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en dosis unitarias en ampollas, jeringuillas precargadas, recipientes de infusión de pequeños volúmenes o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o excipientes incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril.
- 10
- 15 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica a la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y las cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- 20
- 25 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración como supositorios. Una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar y se dispersa el componente activo de manera homogénea, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.
- 30 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los vehículos son conocidos en la técnica como adecuados.
- 35 Los presentes compuestos pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma monodosis o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede conseguirse por la administración al paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización de atomización medidora.
- 40
- 45 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración en aerosol, en particular para las vías respiratorias, incluyendo administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. El principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener de manera conveniente un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula medidora. Como alternativa, los principios activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes de blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.
- 50
- 55 Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para administración por liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de suministro de fármaco transdérmico o subcutáneo. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del fármaco y cuando es crítica la adhesión del paciente a la pauta de tratamiento. Los compuestos en sistemas de suministro transdérmico se acoplan frecuentemente a un soporte sólido adherido a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro por liberación sostenida se insertan por vía subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.
- 60
- 65

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el paquete cantidades concretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar del mismo, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19.^a edición, Easton, Pensilvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.

Utilidad

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por LRRK2, incluyendo enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Huntington, y para la mejora de la memoria cognitiva en general en sujetos que lo necesiten.

Ejemplos

Se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para permitir a los expertos en la materia entender y practicar la presente invención con mayor claridad. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativas y representativas de la misma.

A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) están en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas pueden usarse en las Preparaciones y Ejemplos.

Abreviaturas

AcOH Ácido acético

AIBN 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)

Atm. Atmósfera

(BOC)₂O Dicarbonato de di-*terc*-butilo

dba tris(dibencilidenoacetona)

DCM Diclorometano/Cloruro de metileno

DIAD Azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA Diisopropiletilamina

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

DME 1,2-Dimetoxietano

DMF N,N-Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

DPPF 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

Et₂O Éter dietílico

EtOH Etanol/Alcohol etílico

EtOAc Acetato de etilo

HATU Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio Metanamínio

	HBTU	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
5	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	RP HPLC	Cromatografía líquida de alta presión de fase reversa
	i-PrOH	Isopropanol/alcohol isopropílico
10	CLEM	Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas
	MeOH	Metanol/Alcohol metílico
15	MO	Microondas
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
20	MPa (psi)	Mega Pascales (libras por pulgada cuadrada)
	TA	Temperatura ambiente
25	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
	TFA	Ácido trifluoroacético
30	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina
35	Xphos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Método A de cromatografía líquida-espectrometría de masas

40 Se realizó CL-EM en un sistema Agilent 1200 Series LC acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar Agilent 6140 usando una columna Agilent SD-C18 (1,8 μ m, 2,1 x 30 mm) con un gradiente lineal de acetonitrilo al 3-95 %/agua (con ácido trifluoroacético al 0,05 % en cada fase móvil) en 8,5 minutos y se mantuvo al 95 % durante 2,5 minutos.

Método B de cromatografía líquida-espectrometría de masas

45 La CL-EM se realizó en un sistema Waters 2795 Alliance HT HPLC con un detector de matriz de diodos Waters 2996 acoplado a un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass ZQ usando una columna Phenomenex Luna C18 (2) (cartucho Plus guard de 5 μ m, 100 x 4,6 mm) con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-95 %/agua (con ácido fórmico al 0,1 % en cada fase móvil) en 3,5 minutos y se mantuvo al 95 % durante 2,0 minutos.

Método C de cromatografía líquida-espectrometría de masas

50 La CL-EM se realizó en un sistema Waters 2795 Alliance HT HPLC con un detector de matriz de diodos Waters 2996 acoplado a un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Micromass ZQ usando una columna Waters Xterra MS C18 (cartucho Plus guard de 5 μ m, 100 x 4,6 mm) manteniéndose inicialmente a acetonitrilo al 5 %/agua (con amonio bicarbonato 10 mM en la fase móvil acuosa) durante 0,5 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-95 % en 3,5 minutos y después mantenido al 95 % durante 1,5 minutos.

Métodos analíticos

60 Se realizó espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) usando un instrumento Bruker funcionando a 400 o 500 MHz, usando el disolvente indicado a aproximadamente temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa. En todos los casos, los datos de RMN fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; a, ancho. Donde se ha usado cromatografía de capa fina (TLC), esta se refiere a

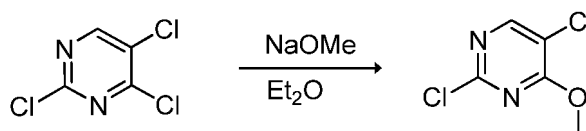
TLC de gel de sílice usando placas de gel de sílice MK6F 60A, R_f es la distancia recorrida por el compuesto dividida entre la distancia recorrida por el disolvente en una placa de TLC. Cromatografía ultrarrápida se refiere a cromatografía sobre gel de sílice y se realiza usando un sistema SP4 o un Isolara 4 MPLC (fabricado por Biotage); cartuchos de gel de sílice preempaquetados (suministrado por Biotage); o usando cromatografía en columna de vidrio convencional.

Preparación de compuesto

Donde no se describe la preparación de materiales de partida, estos están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o fácilmente obtenibles por los expertos en la materia usando procedimientos convencionales. Donde se indica que los compuestos se prepararon de manera análoga a ejemplos o intermedios anteriores, se apreciará por la persona experta que el tiempo de reacción, número de equivalentes de reactivos y temperatura pueden modificarse para reacción específica y que puede ser necesario o deseable emplear técnicas de purificación o tratamiento diferentes. Donde se realizan las reacciones usando irradiación de microondas, el microondas usado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada varía durante el curso de la reacción para mantener una temperatura constante.

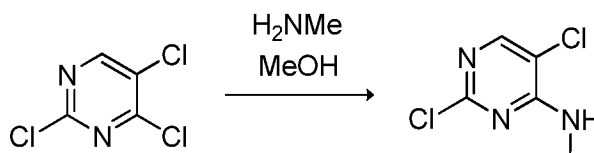
Los compuestos preparados en los siguientes ejemplos se resumen en las Tablas posteriores, que muestran valores de afinidad para LRRK2 (K_i , micromolar) para compuestos representativos junto con el método de CLEM (M), el tiempo de retención de CL (TR) en minutos y valores m/z de Espec. de masas (peso molecular).

Intermedio 1: 2,5-Dicloro-4-metoxipirimidina



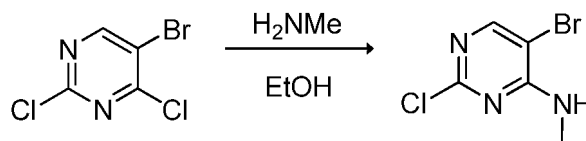
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con una barra de agitación se añadió 2,4,5-tricloropirimidina (1 g) y éter dietílico (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y después se añadió lentamente 1 equivalente de metóxido sódico en metanol (preparado a partir de hacer reaccionar 120 mg de sodio con 4 ml de metanol a temperatura ambiente). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se controló por CLEM. El precipitado de color blanco se filtró y el sólido se lavó con metanol frío. Después de secarse, se obtuvieron 0,98 g de 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina y este material se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (DMSO): δ 8,61 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

Intermedio 2: 2,5-Dicloro-N-metilpirimidin-4-amina

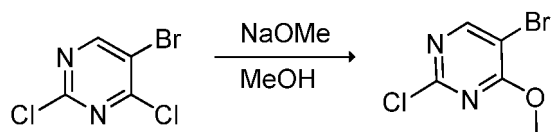


A una solución enfriada (0 °C) de 2,4,5-tricloropirimidina (2,0 g, 11 mmol) en metanol (30 ml) se añadió gota a gota una solución 2 M de metilamina en metanol (6,3 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se resolvió en DCM. La solución se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 % en heptano) para dar 2,5-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina (0,9 g, 50 %). RMN ^1H (DMSO): δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 2,86 (d, J = 4,5, 3H).

Intermedio 3: 5-Bromo-2-cloro-N-metilpirimidin-4-amina

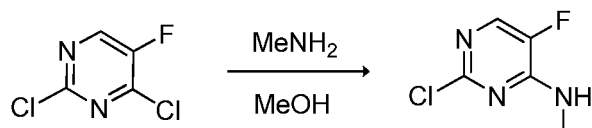


A una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (5,0 g, 22 mmol) en metanol (42 ml) se añadió gota a gota una solución al 33 % en peso de metilamina en etanol (3,3 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM) para dar 5-bromo-2-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (1,8 g, 39 %). RMN ^1H (DMSO): δ 8,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 2,85 (d, J = 3,9, 3H).

Intermedio 4: 5-Bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina

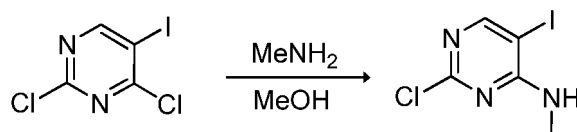
- 5 A una solución enfriada (-78 °C) de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (1,7 g, 7,3 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota una solución al 25 % en peso de metilamina en etanol (1,7 ml). La reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se concentró y se redisolvió en EtOAc. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (1,25 g, 76 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,43 (s, 1H), 4,10 (s, 3H).

10

Intermedio 5: 2-Cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina

- 15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadió 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (9 g), metanol (40 ml) y metilamina 8 M en etanol (15 ml). La reacción se calentó (exotermia suave) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Un control por TLC (1:1 de EtOAc: heptano) y CLEM mostró la reacción completa. La reacción se concentró para dar 9,77 g de material en bruto, que se purificó en una columna de sílice funcionando a un gradiente del 1 % al 10 % de MeOH en DCM durante 35 minutos para dar 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina (6,77 g).

20

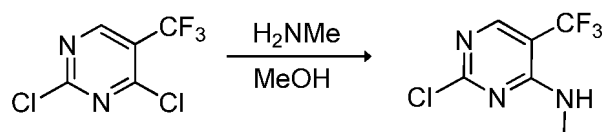
Intermedio 6: 2-Cloro-5-yodo-N-metilpirimidin-4-amina

25

Se preparó 2-cloro-5-yodo-N-metilpirimidin-4-amina, siguiendo el procedimiento del Intermedio 5 pero usando 2,4-dicloro-5-yodopirimidina. RMN ¹H (DMSO): δ 8,26 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,07 (d, J = 4,9, 3H).

Intermedio 7: 2-Cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

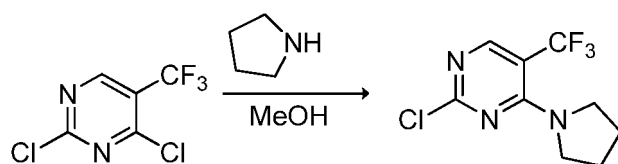
30



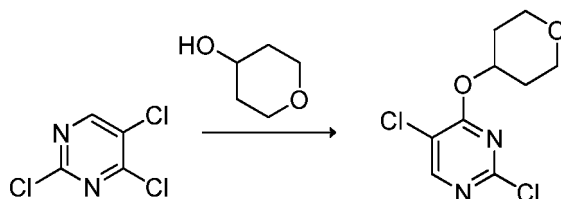
- 35 A una solución enfriada (-10 °C) de 2,4-dicloro-5-trifluorometilpirimidina (20 g, 0,089 mol) en metanol (100 ml) se añadió trietilamina (12,5 ml, 0,089 mol) y una solución 2 M de metilamina en metanol (45 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se concentró y se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5-25 % en heptano) para dar 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (8,6 g, 45 %). RMN ¹H (DMSO): δ 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 2,90 (s, 3H).

Intermedio 8: 2-Cloro-4-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

40



- 45 Se preparó 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidina de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 7 usando pirrolidina.

Intermedio 9: 2,5-Dicloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidina

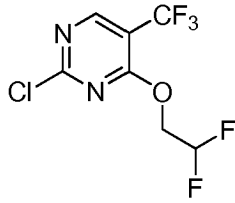
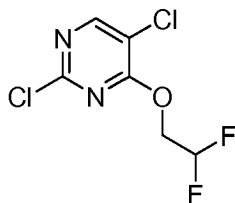
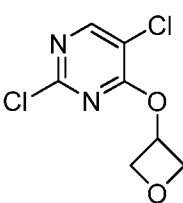
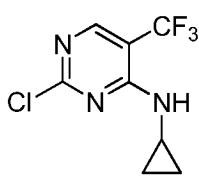
- 5 A una solución de tetrahidro-4-piranol (0,36 g, 3,54 mmol) en DMF (5 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 %, 0,17 g, 4,25 mmol). La mezcla resultante se añadió a una solución de 2,4,5-tricloropirimidina (650 mg, 3,5 mmol) en THF a 0 °C. Después, la mezcla combinada se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, a la reacción se le añadió agua y el producto se extrajo con una mezcla 1:1 de EtOAc-Heptano. Después, el extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-30 % en heptano) para dar 2,5-dicloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidina. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

A continuación en la Tabla 1, se enumeran intermedios adicionales preparados usando métodos similares a los descritos anteriormente:

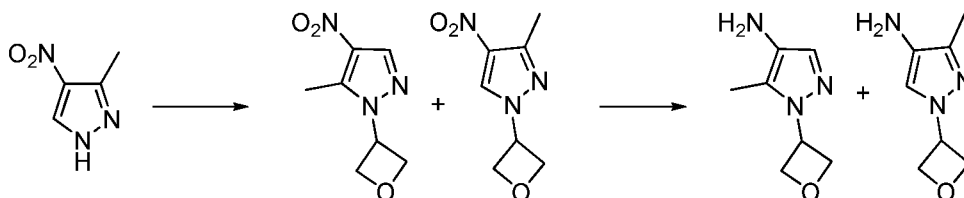
15

Tabla 1

10	2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina	
11	2-cloro-N-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina	
12	2-cloro-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina	
13	2,5-dicloro-4-etoxipirimidina	
14	2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)pirimidina	

15	2-cloro-4-(2,2-difluoroetoxi)-5-(trifluorometil)pirimidina	
16	2,5-dicloro-4-(2,2-difluoroetoxi)pirimidina	
17	2,5-dicloro-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidina	
18	2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina	

Intermedios 19 y 20: 5-Metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina y 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina



5

Etapa 1: 5-Metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol and 3-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol

A una mezcla de 3-metil-4-nitro-pirazol (0,80 g, 6,3 mmol), carbonato de cesio (4,1 g, 12 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 3-yodo-oxetano (3,47 g, 19 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20-100 %-heptano) para dar una mezcla de 5-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol y 3-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (0,85 g, 74 %).

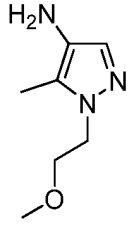
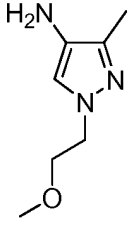
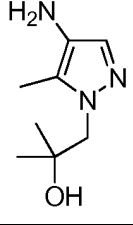
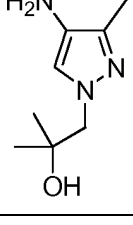
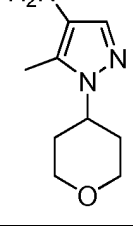
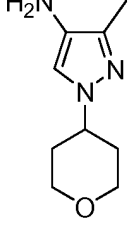
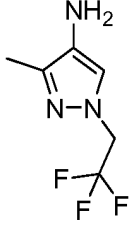
15 Etapa 2: 5-Metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina y 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina

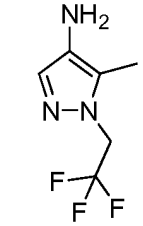
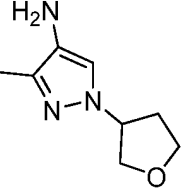
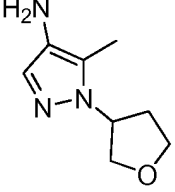
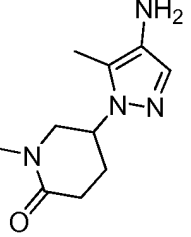
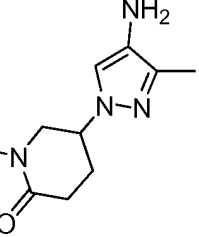
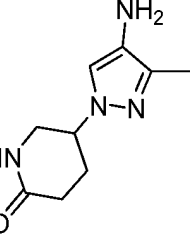
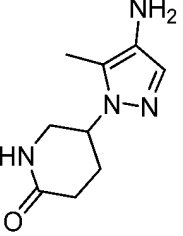
A una solución de 5-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol y 3-metil-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol (0,137 g, 0,75 mmol) en etanol (2 ml) se añadió Pd-C (10 % en peso, 0,10 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para dar una mezcla de 5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina y 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina (83 mg, 73 %), que se usaron juntos en los siguientes Ejemplos.

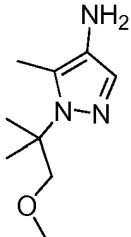
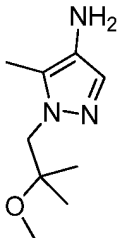
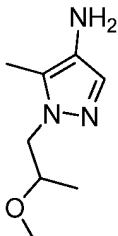
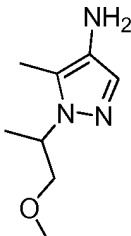
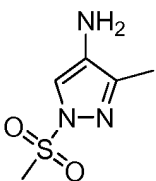
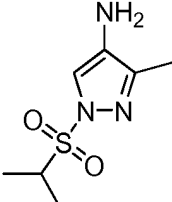
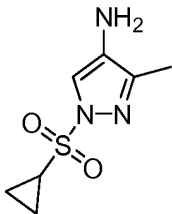
Más adelante en la Tabla 2, se muestran intermedios adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

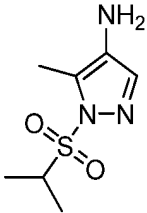
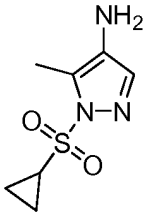
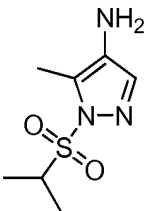
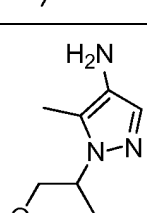
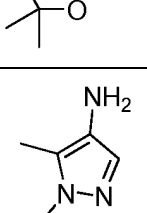
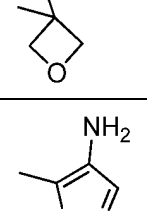
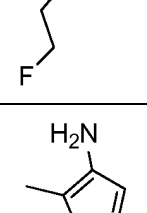
25

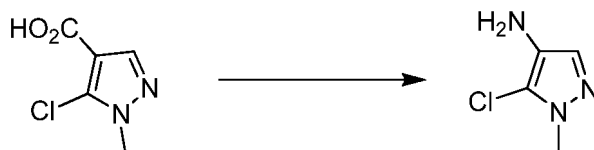
Tabla 2

21	1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
22	1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	
23	1-(4-Amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	
24	1-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	
25	5-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
26	3-Metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
27	3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina	

28	5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina	
29	3-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-amina	
30	5-metil-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-amina	
31	5-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona	
32	5-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona	
33	5-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona	
34	5-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona	

35	1-(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1C(C)COC(C)(C)C</chem>
36	1-(2-metoksi-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1C(C)CCOC(C)(C)C</chem>
37	1-(2-metoksipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1C(C)CCOC</chem>
38	1-(1-metoksipropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1C(C)COC(C)C</chem>
39	3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1S(=O)(=O)C</chem>
40	1-(isopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1S(=O)(=O)C(C)C</chem>
41	1-(ciclopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	 <chem>CC1=CN(C)C(N)=N1S(=O)(=O)C2CC2</chem>

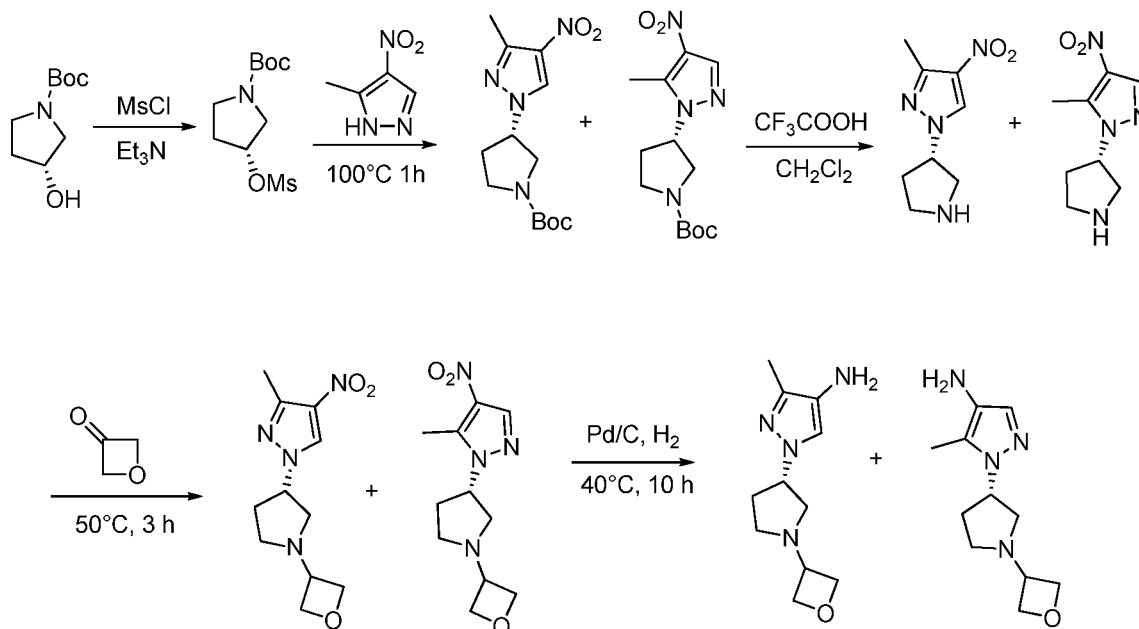
42	1-(isopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
43	1-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
44	1-(sec-butilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
45	1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
46	5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-amina	
47	1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
48	1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-amina	

Intermedio 49: 5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina

- 5 A una suspensión de ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) y azida difenilfosfónica (2 ml, 9,3 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de calentar a 95 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un jarabe de color amarillo. El producto
- 10 en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 % en heptano) para dar 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,55 (s, 3H).

Intermedios 50 y 51: (S)-3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina y (S)-5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina

15

Etapas 1: 3-(Metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

- 20 Se disolvieron 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (5,0 g, 26,7 mmol) y Et₃N (8,0 g, 80,2 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,5 g, 40,1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y H₂O (2 x 30 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (6 g, 100 %).

25

Etapas 2: 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo y 3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- 30 Un vial para microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (6,0 g, 22,5 mmol), 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (2 g, 15,1 mmol), K₂CO₃ (6,2 g, 45,3 mmol) y DMF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en irradiación de microondas. Después se filtró para deshacerse del K₂CO₃ y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2: 1) para proporcionar la mezcla de los dos compuestos del título en forma de un aceite de color pardo (5 g, 100 %). m/z (EN+APCI)⁺: [M+H]⁺ 241.

35

- 35 Como alternativa, 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (049-3) y 3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo o análogos relacionados, tales como 3-fluoro-4-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento: A una solución de 5-metil-4-nitro-1H-pirazol (0,99 g, 7,8 mmol), 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,7 g, 7,8 mmol) y trifenilfosfina (2,3 g, 8,5 mmol) en THF (8 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2 g, 9,3
- 40

mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar 3-fluoro-4-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g, 88 %).

5

Etapa 3: (S)-3-metil-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol y (S)-5-metil-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol

La mezcla de 3-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo y 3-(5-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (5 g, 16,9 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml). Se añadió CF_3COOH (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar la mezcla de los dos compuestos del título en forma de un aceite de color pardo (4,0 g, 100 %). m/z (EN+APCI)⁺: [M+H]⁺ 197.

10

Etapa 4: (S)-3-metil-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol y (S)-5-metil-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol

15

A la mezcla de (S)-3-metil-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol y (S)-5-metil-4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazol (4 g, 20,4 mmol), oxetan-3-ona (4,4 g, 61,2 mmol) y ZnCl_2 (8,3 g, 61,2 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió NaBH_4 (3,8 g, 61,2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. Después, el disolvente se retiró al vacío. Se añadió diclorometano (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml). Después, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25/ 1) para proporcionar la mezcla de los dos compuestos del título en forma de un aceite de color amarillo (3,8 g, 75 %). m/z (EN+APCI)⁺: [M+H]⁺ 253.

20

Etapa 5: (S)-3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina y (S)-5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina

25

A la mezcla de (S)-3-metil-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol y (S)-5-metil-4-nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol (500 mg, 1,98 mmol) y Zn (506 mg, 7,94 mmol) en metanol (20 ml) se añadió THF (20 ml) y NH_4Cl (841 mg, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después se concentró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar la mezcla de los dos compuestos del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 45 %). m/z (EN+APCI)⁺: [M+H]⁺ 223.

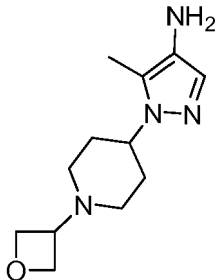
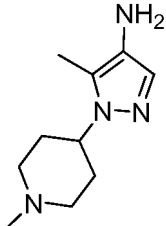
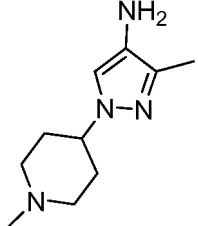
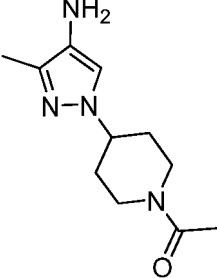
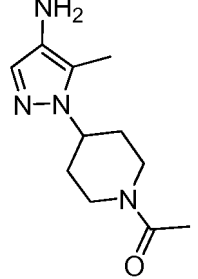
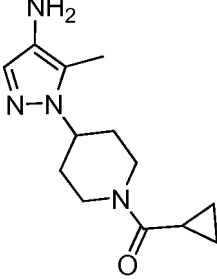
30

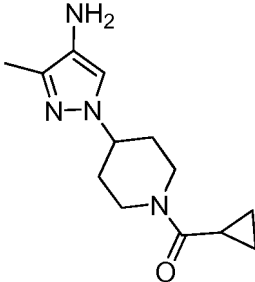
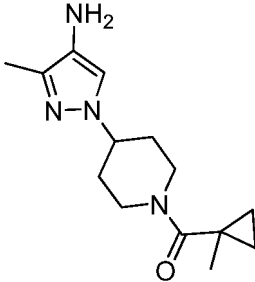
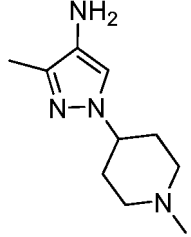
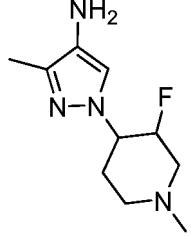
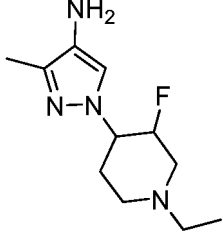
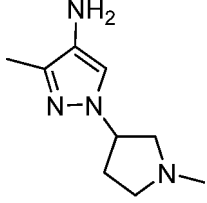
Más adelante en la Tabla 3, se muestran intermedios adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

35

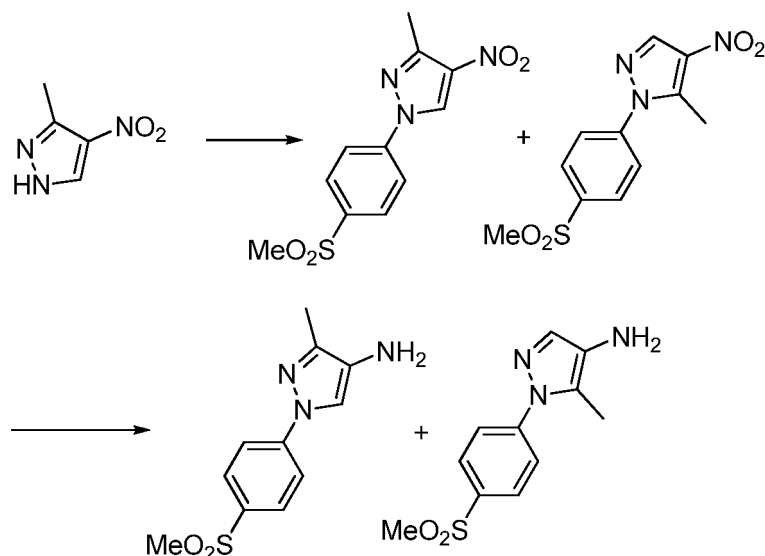
Tabla 3

52	5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
53	3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
54	3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	

55	5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
56	5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
57	3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
58	1-(4-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	
59	1-(4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona	
60	(4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	

61	(4-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona	
62	(4-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona	
63	3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
64	1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	
65	1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	
66	3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-amina	

Intermedios 67 y 68: 3-Metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol compuesto con 5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol



5

Etapa 1: Compuesto de 3-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol y 5-etil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol

Una mezcla de 3-metil-4-nitro-1H-pirazol (2,1 g, 17 mmol) y ácido 4-metilsulfonylfenilborónico (5,0 g, 25 mmol), monohidrato de acetato de cobre (II) (0,91 g, 5,0 mmol) y piridina (0,5 g, 6,6 mmol) en DMF se agitó a 95 °C en una atmósfera de oxígeno durante 7 horas. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar una mezcla de compuesto de 3-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol y 5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol (1,3 g, 28 %).

15

Etapa 2: 3-Metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol compuesto con 5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol

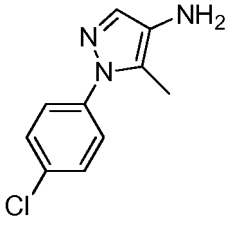
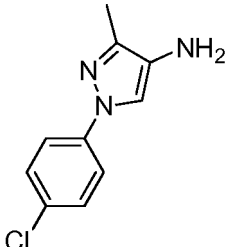
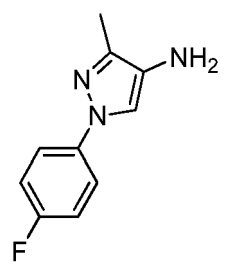
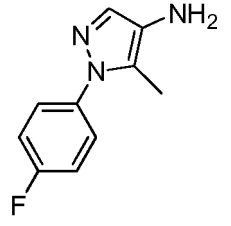
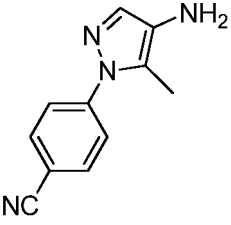
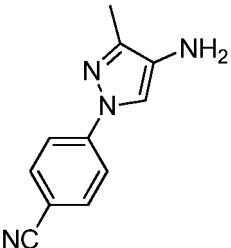
Una suspensión de compuesto de 3-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol y 5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitro-1H-pirazol (0,57 g, 2,0 mmol) y paladio sobre carbono (10 % en peso, 0,2 g) en etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 55 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar los compuestos del título en forma de una mezcla de regioisómeros (446 mg, 87 %).

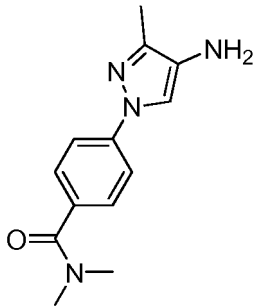
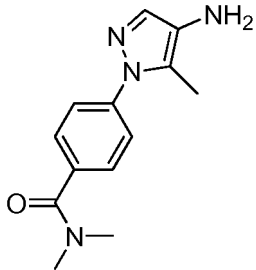
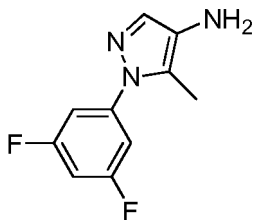
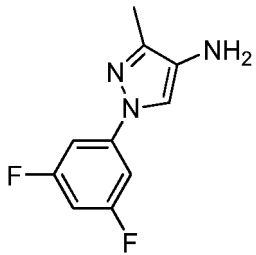
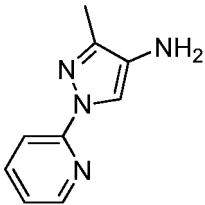
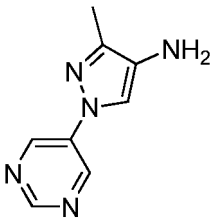
25

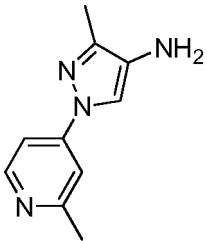
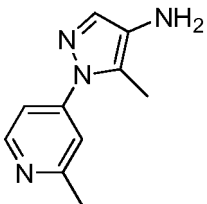
Más adelante en la Tabla 4, se muestran intermedios adicionales preparados usando el procedimiento anterior

Tabla 4

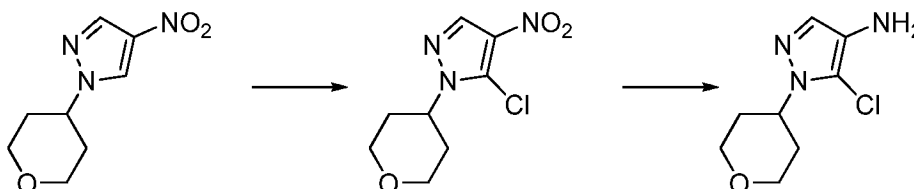
69	3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-amina	
70	5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-amina	

71	1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 5, and a 4-chlorophenyl group attached to the nitrogen at position 1.
72	1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 3, and a 4-chlorophenyl group attached to the nitrogen at position 1.
73	1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 3, and a 4-fluorophenyl group attached to the nitrogen at position 1.
74	1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 5, and a 4-fluorophenyl group attached to the nitrogen at position 1.
75	4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzonnitrilo	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 5, and a 4-cyanophenyl group attached to the nitrogen at position 1.
76	4-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzonnitrilo	 The structure shows a pyrazole ring with an amino group (-NH ₂) at position 4, a methyl group (-CH ₃) at position 3, and a 4-cyanophenyl group attached to the nitrogen at position 1.

77	4-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida	
78	4-(4-amino-5-metil-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida	
79	1-(3,5-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina	
80	1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-amina	
81	3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-amina	
82	3-metil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-amina	

83	3-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
84	5-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	

Intermedio 85: 5-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina



5

Etapa 1: 5-Cloro-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol

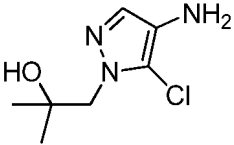
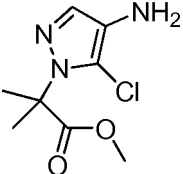
A una solución de 4-nitro-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol (1,32 g; 6,69 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota LHMDS (1 mol/l) en THF (2,0 equiv.; 13,4 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de la adición de hexacloroetano (2,4 g, 10 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a -78 °C antes de calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con NaCl sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (0,98 g, 63 %).

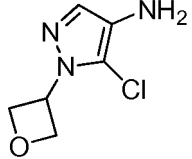
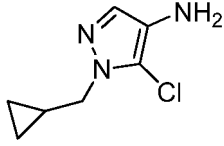
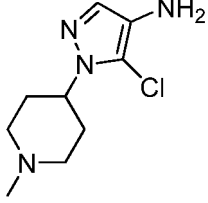
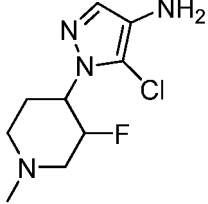
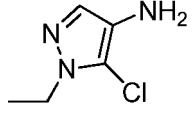
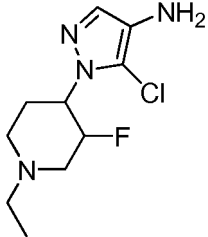
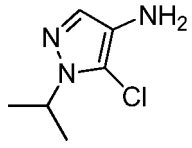
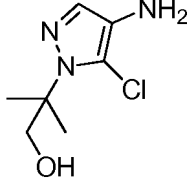
Etapa 2: 5-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-amina

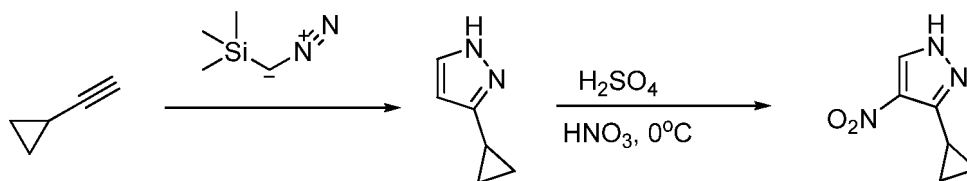
A una solución de 5-cloro-4-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol (0,4 g, 2 mmol) en etanol (10 ml) se añadió cloruro de amonio (0,3 g, 5 mmol) y hierro (0,3 g). La reacción se agitó a 90 °C durante 30 minutos antes de filtrarse a través de Celite® y se concentró. El residuo se trituró en EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0,34 g, cuant.)

Más adelante en la Tabla 5, se muestran intermedios adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

Tabla 5

86	1-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol	
87	2-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo	

88	5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-amina	
89	5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-amina	
90	5-cloro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
91	5-cloro-1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
92	5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-amina	
93	5-cloro-1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina	
94	5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-amina	
95	2-(4-amino-5-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol	

Intermedios 96: 3-Ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol5 Etapa 1: 3-ciclopropil-1H-pirazol

Se sometió etinilciclopropano (660 mg, 10 mmol) mezclado con (diazometil)trimetilsilano (5 ml, 2 M en hexano) en un tubo para microondas de 30 ml a 135 °C durante 1 h. Después, esta reacción se concentró al vacío para dar un producto oleoso de color amarillo claro (1,02 g, 94 %). Este producto fue lo suficientemente puro para usarse para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. EM: $[M+H]^+$ 109.

10 Etapa 2: 3-Ciclopropil-4-nitro-1H-pirazol

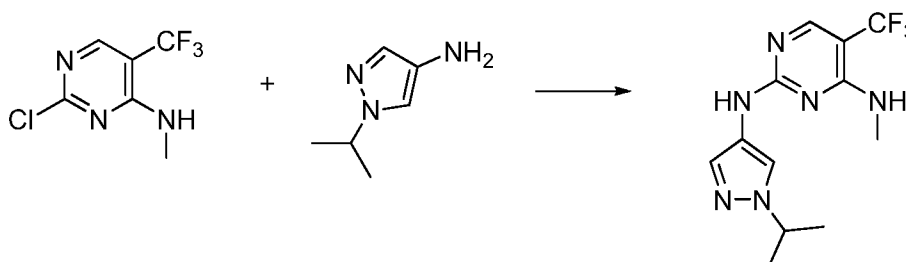
A una solución en refrigeración (0 °C) de 3-ciclopropil-1H-pirazol (1,5 g, 13,89 mmol) en H₂SO₄ concentrado (20 ml, 98 %) se añadió HNO₃ concentrado (20 ml, 65 %) durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EA (30 ml x 4). La fase orgánica se combinó y se lavó con bicarbonato sódico saturado (50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un producto en bruto (1,5 g, 70 %). Este producto en bruto fue lo suficientemente puro para liberarse o usarse para la siguiente etapa de reacción. EM: $[M+H]^+$ 154. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (m, 2H), 1,22(m, 2H), 2,66 (m, 20 1H), 8,20 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Más adelante en la Tabla 6 se muestran intermedios preparados usando el procedimiento anterior

Tabla 6

97	5-isopropil-4-nitro-1H-pirazol	
98	5-ciclobutil-4-nitro-1H-pirazol	
99	5- <i>tert</i> -butil-4-nitro-1H-pirazol	
100	4-nitro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol	

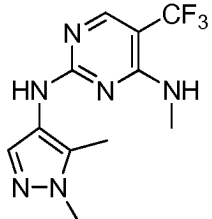
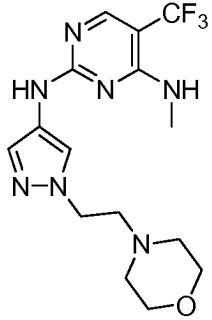
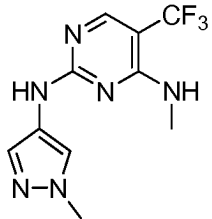
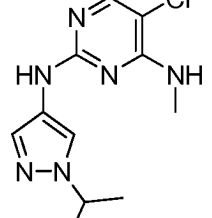
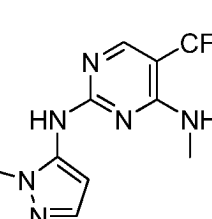
25

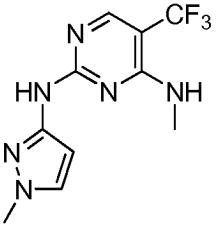
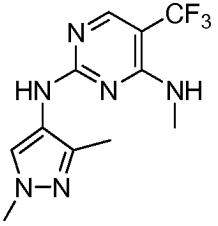
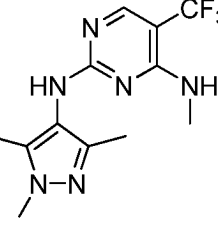
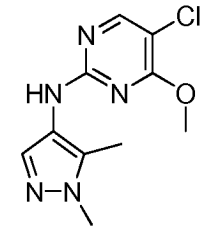
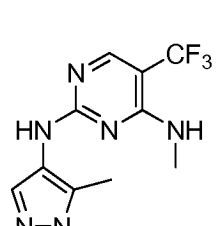
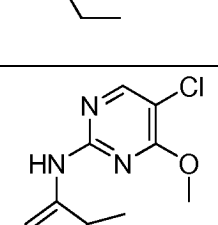
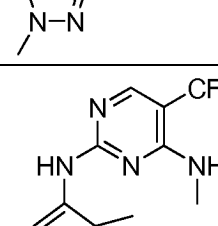
Ejemplo 1: N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina

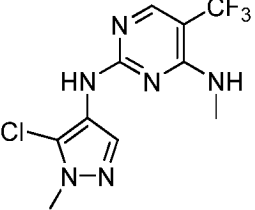
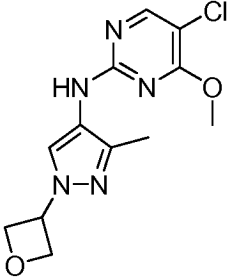
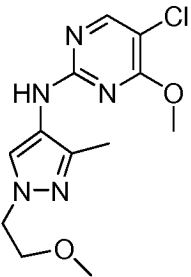
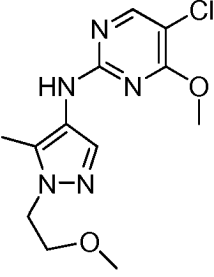
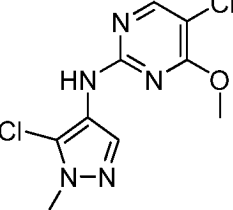
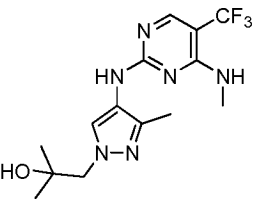
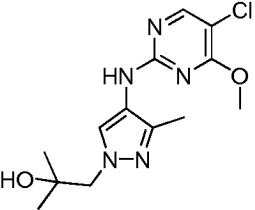
5 En un tubo para microondas se añadió 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (112 mg, 0,53 mmol), 1-isopropil-1H-pirazol-4-amina (55 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (0,287 g, 0,88 mmol), XPhos (21 mg, 0,044 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol) y dioxano (2,5 ml). El tubo se cerró herméticamente y la reacción se irradió en el microondas a 140 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina (22 mg, 16 %). CLEM (Método A): [MH⁺] = 301,1 a 3,2 min. RMN ¹H (DMSO): δ 9,43 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 2,92 (d, J = 8,0, 3H), 1,39 (d, J = 6,6, 6H).

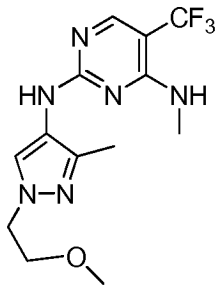
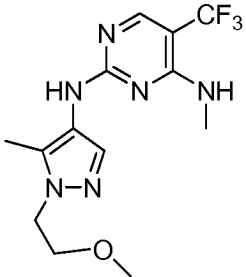
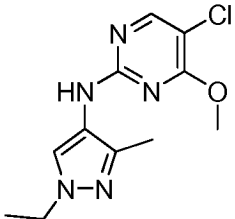
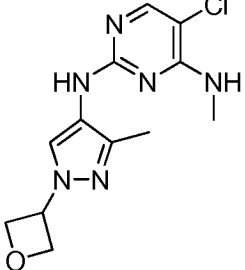
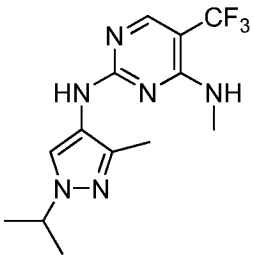
10 Más adelante en la Tabla 7 se muestran compuestos preparados usando el procedimiento anterior, junto con datos de espectrometría de masas de baja resolución (M+H), RMN de protón y LRRK2 K_i (micromolar) para compuestos seleccionados determinados a partir del ensayo que se describe más adelante.

Tabla 7

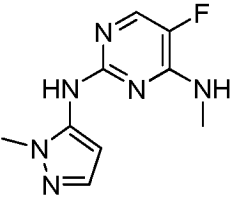
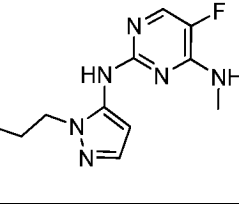
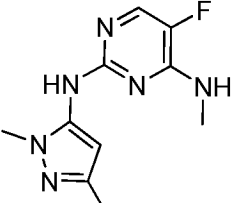
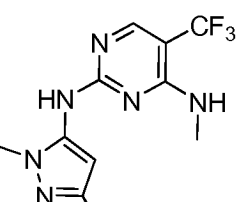
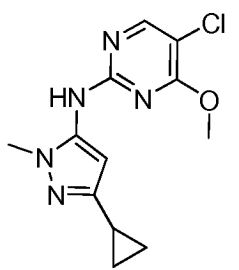
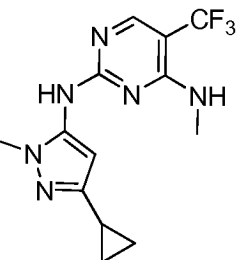
	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	M+H ⁺	K _i
2	N ² -(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	287,0	
3	N ⁴ -metil-N ² -(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,0, 2H), 3,61-3,49 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,67 (t, J = 6,4, 2H), 2,39 (s, 3H).	372,1	0,015
4	N ⁴ -metil-N ² -(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).	273,0	0,0097
5	5-cloro-N ² -(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,00 (s, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6, 6H).	267,0	
6	N ⁴ -metil-N ² -(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,84 (d, J = 3,8, 3H).	273,0	0,016

7	N ⁴ -metil-N ² -(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,69 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).	273,0	0,018
8	N ² -(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	287,0	
10	N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)-N ² -(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,39 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,78 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).	301,1	0,096
12	5-Cloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	254,0	0,0091
14	N ² -(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2, 3H).	301,1	0,024
15	5-Cloro-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).	254,0	0,0144
16	N ⁴ -metil-N ² -(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,97 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,85 (m, 4H), 2,89 (d, J = 4,4, 3H), 2,18 (s, 3H).	329,1	

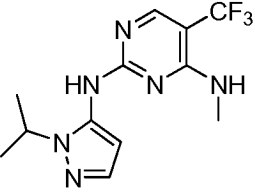
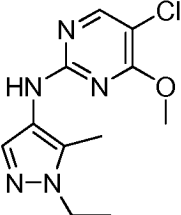
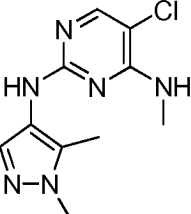
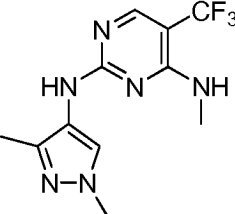
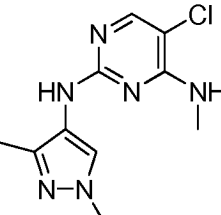
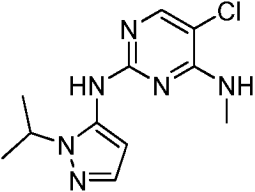
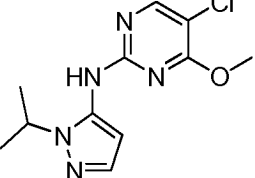
17	N ² -(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).	307,0	
18	5-Cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,85 (s, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).	296,0	0,022
19	5-Cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,14 (t, J = 5,4, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,4, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)	298,0	0,015
20	5-cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,90 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,13 (t, J = 5,2, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (t, J = 5,3, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	298,0	0,019
21	5-Cloro-N-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,99 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	274,0	0,020
22	2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,87 (d, J = 4,1, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,05 (s, 6H).	345,1	
23	2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,05 (s, 6H).	312,1	0,027

24	N ² -(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,13 (t, J = 5,4, 2H), 3,63 (t, J = 5,4, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)	331,1	0,019
25	N ² -(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,2, 2H), 3,63 (t, J = 5,3, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,4, 3H), 2,12 (s, 3H).	331,1	
26	5-Cloro-N-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,01 (c, J = 7,3, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,3, 3H).	268,0	0,013
27	5-Cloro-N ⁴ -metil-N ² -(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,01 (d, J = 4,5, 1H), 5,43 (m, 1H), 4,85 (m, 4H), 2,88 (d, J = 4,6, 3H), 2,17 (s, 3H).	295,0	0,0088
28	N ² -(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,4, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7, 6H).	315,1	

29	5-Cloro-N-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7, 6H).	282,1	0,022
30	5-Cloro-N ² -(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,98 (d, J = 4,5, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,87 (d, J = 4,6, 3H), 2,08 (s, 3H).	253,0	
31	5-Cloro-N ² -(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (d, J = 4,3, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,87 (d, J = 4,6, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7, 7H).	281,1	0,012
32	N ⁴ -metil-N ² -(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93 (d, J = 10,9, 2H), 3,44 (t, J = 12,5, 2H), 2,89 (d, J = 4,3, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (s, 4H).	357,2	0,024
33	N ⁴ -metil-N ² -(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,47 (t, J = 11,2, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H).	357,2	
34	N ² -(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,99 (c, 2H), 2,82 (d, 3H), 1,26 (t, 3H).	237,1	

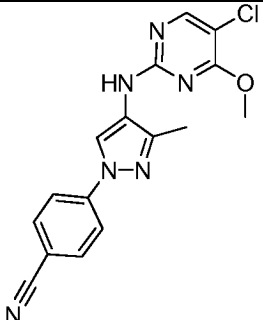
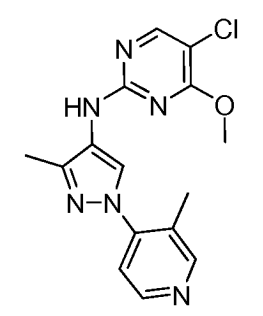
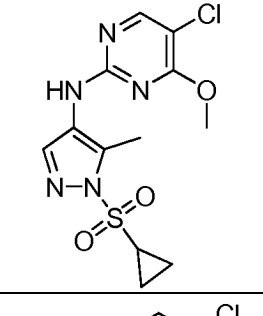
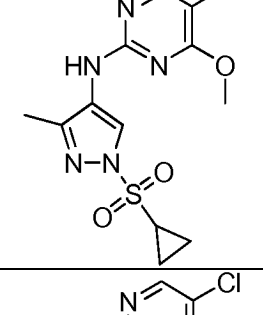
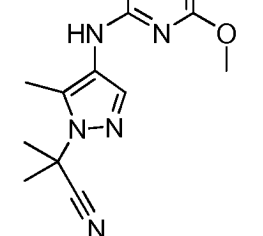
35	5-Fluoro-N ⁴ -metil-N ² -(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,82 (d, 3H).	223,1	0,267
36	5-Fluoro-N ⁴ -metil-N ⁴ -(2-propil-2H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,94 (t, 2H), 2,82 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).	251,0	
37	N ² -(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina			237,0	
38	N ² -(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 5,2, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 2,86 (d, J = 4,3, 3 H), 2,84-2,73 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 6,9, 6H).	315	0,012
39	5-Cloro-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,11 (s, 1H), 6,64 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 1,93-1,84 (m, 1 H), 0,94-0,84 (m, 2 H), 0,76-0,68 (m, 2H).	280	0,059
40	N ² -(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 5,2, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 2,85 (d, J = 4,3, 3 H), 1,78 (tt, J = 8,4, J = 5,0, 1H), 0,84-0,74 (m, 2 H), 0,63-0,55 (m, 2H).	313	

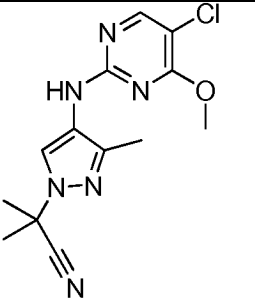
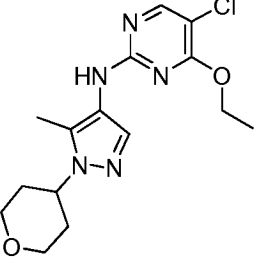
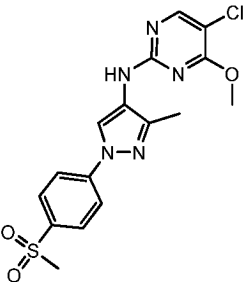
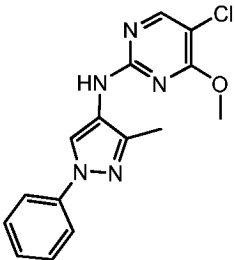
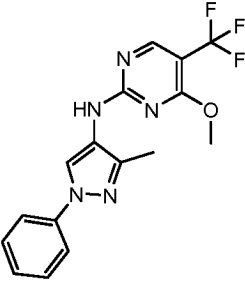
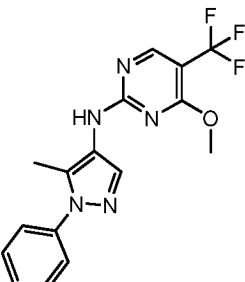
41	5-Cloro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,12 (s, 1H), 6,65 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,98-2,88 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,9, 6H).	282	0,070
42	5-Cloro-N ² -(5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,87 (s, 1H), 6,44 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 4,9, 3 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,9, 6H).	281	0,016
43	5-Cloro-4-metoxi-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 8,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 2,13 (d, J = 5,39, 6H).	268	
44	5-Cloro-N ⁴ -metil-N ² -(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,80 (s, 1H), 5,94 (s, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,97 (d, J = 4,9, 3 H), 2,14 (d, J = 2,9, 6H).	267	
45	5-Cloro-N ² -(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (CDCl ₃): δ 7,86 (s, 1H), 6,41 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 4,9, 3H), 1,92-1,85 (m, 1 H), 0,91-0,85 (m, 2 H), 0,73-0,68 (m, 2H).	279	0,0134
46	N ⁴ -Metil-N ² -(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,90-4,83 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	329	

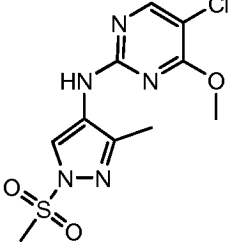
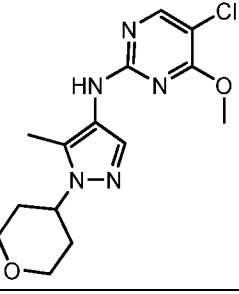
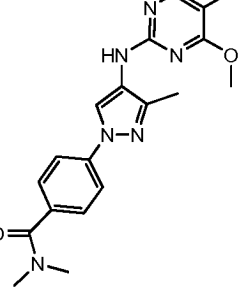
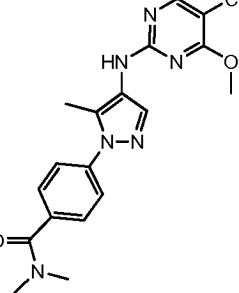
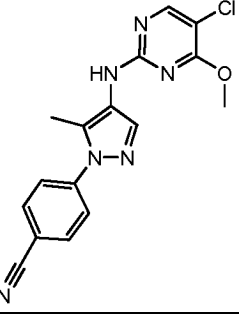
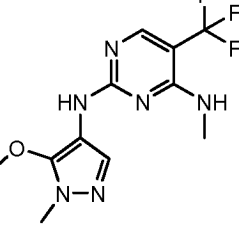
47	N ² -(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 1,8, 1 H), 7,11 (d, J = 5,2, 1H), 6,17 (s, 1 H), 4,54-4,46 (m, 1 H), 2,81 (d, J = 4,3, 3 H), 1,32 (d, J = 6,6, 6H).	301	0,112
48	5-Cloro-N-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,02 (c, J = 7,1, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,1, 4H).	268,1	
49	5-Cloro-N ² -(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,21 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,0 (c, J = 7,1, 2H), 2,83 (d, J = 3,7, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2, 3H).	267,1	
50	N ² -(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,00 (c, J = 7,1, 2H), 2,88 (d, J = 3,9, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2, 3H).	301,1	
51	5-Cloro-N ² -(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,26 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 3,98 (c, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).	267,1	
52	5-cloro-N ² -(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina				
53	5-cloro-N-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina				

54	5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-l-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).		0,0078
55	N ² -(1-etil-1H-pirazol-3-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				
56	5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9, 2H), 7,46 (t, J = 7,9, 2H), 7,23 (t, J = 7,4, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	316,1	0,027
57	N ² -(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,0025	
58	N ⁴ -metil-N ² -(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,01 (c, J = 9,2, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).		0,0036
59	N ² -(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N ⁴ -metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			387	

60	5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil) fenil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina				0,015
61	N ⁴ -etil-N ² -(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0046
65	5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 5H), 3,47 (t, J = 11,3, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (cd, J = 12,4, 4,5, 2H), 1,76 (dd, J = 12,5, 2,1, 2H).		0,0029
66	(4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,87 (m, 4H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).		0,066
67	(4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,74 (m, 3H), 1,24 (s, 4H), 0,81 (t, J = 5,1, 2H), 0,54 (m, 2H).		0,0089

68	4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 - 7,86 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).		0,0024
69	5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,4, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,4, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).		0,055
70	5-cloro-N-(1-(ciclopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina			334,0	0,015
71	5-cloro-N-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,17 (m, 4H).		0,020
72	2-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,95 (s, 6H).		0,016

73	2-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,93 (s, 7H).		0,014
74	5-cloro-4-etoxi-N-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,41 (c, J = 7,0, 2H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 2H), 3,44 (td, J = 11,5, 2,7, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 1,77 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,1, 3H).	338,1	
75	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-amina				0,0022
76	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina				0,0023
77	(4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina				0,0016
78	(4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina				0,0381

79	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)- (1-metanosulfonil-3-metil-1H- pirazol-4-il)-amina			0,0078
80	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)- [5-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)- 1H-pirazol-4-il]-amina			0,0663
81	4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin- 2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]- N,N-dimetil-benzamida			0,0022
82	4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin- 2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]- N,N-dimetil-benzamida			0,63
83	4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin- 2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]- benzonitrilo			0,0090
84	N ² -(5-Metoxi-1-metil-1H-pirazol- 4-il)-N ⁴ -metil-5-trifluorometil- pirimidin-2,4-diamina			0,0742

85	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)- [5-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)- 1H-pirazol-4-il]-amina				0,0066
86	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)- {1-[1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-il]- 3-metil-1H-pirazol-4-il]-amina				0,183
87	N ² -[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil- piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol- 4-il]-N ⁴ -etil-5-trifluorometil- pirimidin-2,4-diamina				0,0008
88	N ² -[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil- piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol- 4-il]-N ⁴ -etil-5-trifluorometil- pirimidin-2,4-diamina				0,0094

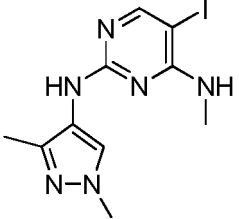
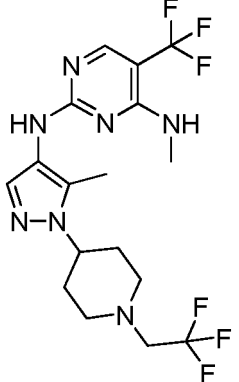
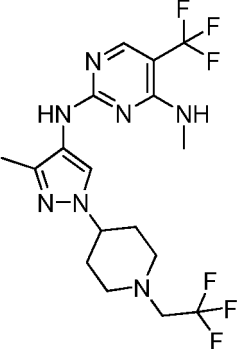
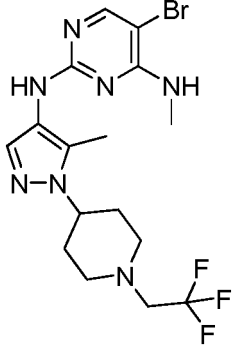
Ejemplo 89: 5-Bromo-N2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina

5 A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-N-metilpirimidin-4-amina (0,201 g, 0,903 mmol) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina (0,12 g, 1,08 mmol) en 2-metoxietanol (2 ml) se añadió TFA (0,070 ml, 0,9 mmol). La reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 90 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido aislado se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para dar 5-bromo-N2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (46 mg, 17 %). CLEM (Método A): [MH⁺] = 297,0 a 2,57 min. RMN ¹H (DMSO): δ 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,4, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,82 (d, J = 3,6, 3H), 2,14 (s, 3H). Ki = 0,017 μM.

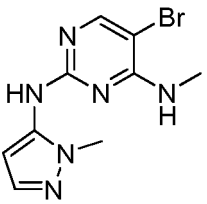
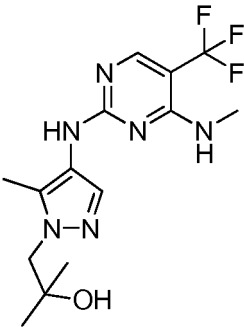
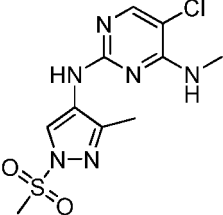
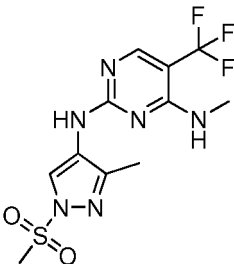
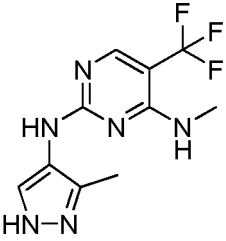
10 Más adelante en la Tabla 8 se muestran compuestos preparados usando el procedimiento anterior, junto con datos de espectrometría de masas de baja resolución (M+H), RMN de protón y LRRK2 Ki (micromolar) para compuestos seleccionados determinados a partir del ensayo que se describe más adelante.

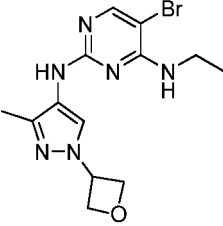
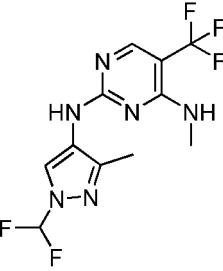
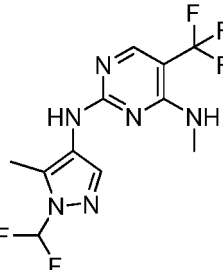
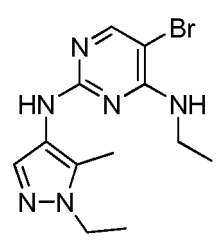
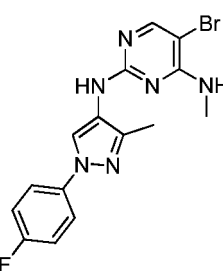
15

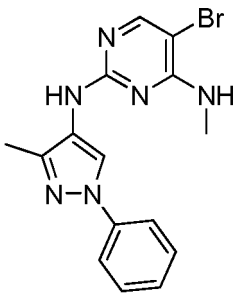
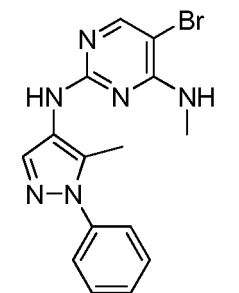
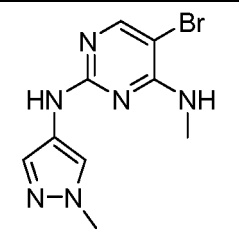
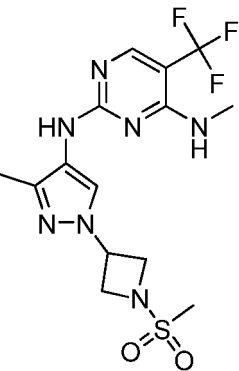
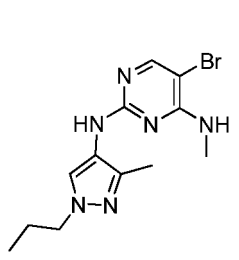
Tabla 8

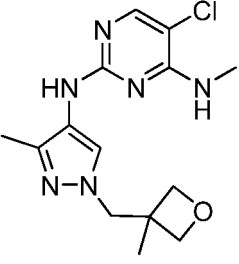
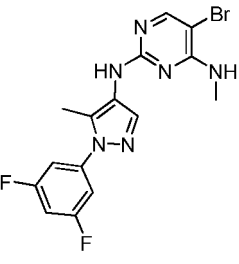
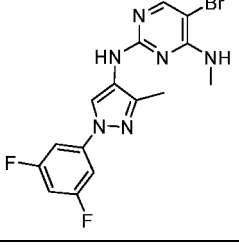
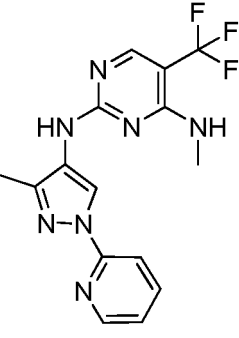
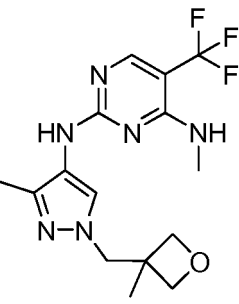
	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	M+H ⁺	K _i
90	N ² -(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-yodo-N ⁴ -metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (DMSO): δ 8,24 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,46 (d, J = 4,3, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,6, 3H), 2,08 (s, 3H).	345,0	
91	N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			438,2	0,0041
92	N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			438,2	0,046
93	5-bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,76 (d, J = 4,6, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,22 (c, J = 10,2, 2H), 3,00 (d, J = 11,9, 2H), 2,82 (d, J = 4,5, 3H), 2,56 (d, J = 11,9, 2H), 2,01 (cd, J = 12,3, 3,7, 2H), 1,75 (d, J = 13,4, 2H).		0,0014

94	5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, J = 13,2, 2H), 6,80 (d, J = 4,6, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 20,6, 10,3, 5H), 2,98 (d, J = 12,0, 2H), 2,86 (d, J = 4,6, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 5H).		0,013
95	5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,86 (d, J = 4,4, 1H), 4,96 (c, J = 9,2, 2H), 2,87 (d, J = 4,6, 3H), 2,15 (s, 3H).		0,0012
96	5-bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,80 (d, J = 4,5, 1H), 4,99 (c, J = 9,2, 2H), 2,81 (d, J = 4,5, 3H), 2,20 (s, 3H).		0,0011
97	N4-etil-N2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,06* (s a, 1H), 8,69 [†] (s a, 1H), 8,33 [†] (s, 1H), 8,13* (s, 1H), 8,09* (s a, 1H), 7,94 [†] (s a, 1H), 7,09* (s a, 1H), 6,95 [†] (s a, 1H), 5,47 (p, J = 7,0, 1H), 4,92-4,85 (m, 4H), 3,68-3,30 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,0, 3H). [* y [†] denotan picos rotaméricos].	343	0,0016
98	5-cloro-N4-etil-N2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,46 (t, J = 7,0, 1H), 4,89 (dt, J = 22,1, 6,7, 4H), 3,44 (p, J = 6,7, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H).	309	0,0031

99	5-bromo-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0, 1H), 7,05 (c, J = 4,7, 1H), 6,23 (d, J = 2,0, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,7, 3H). Nota: sal de ácido fórmico.	283	0,0054
100	2-metil-1-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 2,98 (d, J = 4,6, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).	345	0,0085
101	5-cloro-N4-metil-N2-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,22 (d, J = 4,3, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,6, 3H), 2,31 (s, 3H).		0,0088
102	N4-metil-N2-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,35 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,4, 3H), 2,32 (s, 3H).		0,0029
103	N4-metil-N2-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 12,20 (d, J = 43,0, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 67,1, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).		0,0090

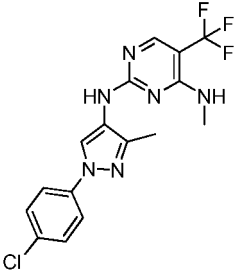
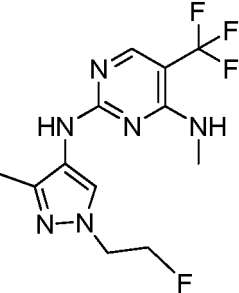
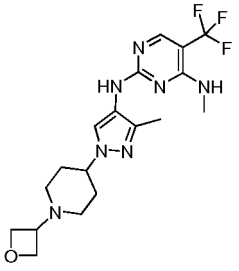
104	5-bromo-N4-etil-N2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 4,89 (dt, J = 22,8, 6,7, 4H), 3,44 (p, J = 6,7, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H).	353	0,0014
105	N2-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (t, J = 58,1, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).		0,0055
106	N2-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (t, J = 59,5, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,91 (d, J = 4,4, 3H), 2,24 (s, 3H).		0,0019
107	5-bromo-N4-etil-N2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,72 (t, J = 5,5, 1H), 4,00 (c, J = 7,2, 2H), 3,35 (p, J = 6,9, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2, 3H), 1,10 (t, J = 7,1, 3H).		0,0004 3
108	5-bromo-N2-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,4, 2H), 6,84 (s, 1H), 2,86 (d, J = 3,8, 3H), 2,23 (s, 3H).		0,0003

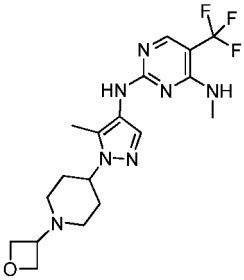
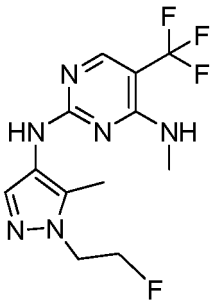
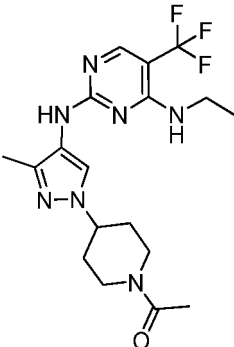
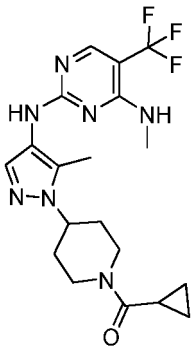
109	5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina			360	0,0084
110	5-bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina			360	
111	5-bromo-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina				
112	N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(metilsulfonyl)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)		
113	5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,0, 1H), 3,92 (t, J = 7,0, 2H), 2,81 (d, J = 4,3, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,70 (h, J = 7,2, 2H), 0,83 (t, J = 7,4, 3H).		0,012

114	5-cloro-N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,04 (c, J = 4,7, 1H), 4,57 (d, J = 5,8, 2H), 4,20 (d, J = 6,0, 3H), 3,44 (s a, 2H), 2,86 (d, J = 4,6, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,14 (s, 3H).	323	0,019
115	5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2, 2H), 7,06 (t, J = 9,2, 1H), 6,93 (d, J = 4,3, 1H), 2,91 (d, J = 4,5, 3H), 2,25 (s, 3H).		0,031
116	5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 3H), 6,86 (d, J = 4,4, 1H), 2,86 (d, J = 4,5, 3H), 2,34 (s, 3H).		0,0003
117	N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 2H), 8,40 (d, J = 4,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (t, J = 7,8, 1H), 7,83 (d, J = 8,2, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,96 (d, J = 3,9, 3H), 2,32 (s, 3H).		0,0067
118	N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,59 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 4,69 (d, J = 6,1, 2H), 4,39 (d, J = 6,1, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,05 (d, J = 4,7, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).	357	0,0072

119	N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,92 (t, J = 6,8, 2H), 2,87 (d, J = 4,0, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (h, J = 7,1, 2H), 0,82 (t, J = 7,3, 3H).	0,0056
120	N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,94 (t, J = 7,0, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,12 (d, J = 39,3, 3H), 1,71 (h, J = 7,3, 2H), 0,84 (t, J = 7,3, 3H).	0,0006
121	5-bromo-N2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,80 (d, J = 4,3, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,6, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7, 6H).	0,0031
122	5-bromo-N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,9, 2H), 7,49 (d, J = 8,9, 2H), 6,92 (d, J = 4,4, 1H), 2,91 (d, J = 4,5, 3H), 2,25 (s, 3H).	0,014
123	N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 8,05 (d, J = 33,8, 2H), 7,57 (s, 4H), 6,76 (d, J = 171,5, 2H), 2,88 (d, J = 3,9, 3H), 2,28 (s, 3H).	0,0003

124	N4-metil-N2-(3-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,07 (t, J = 13,9, 3H), 7,84 (d, J = 11,0, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,0, 3H), 2,37 (s, 3H).		0,0003
125	N4-metil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,3, 3H), 2,31 (s, 3H).		0,0047
126	N2-(1-((1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1] octan-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,05 (s, 2H), 4,37-4,46 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,45-2,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,79-1,77 (m, 4H)		0,113
127	N2-(1-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			329,2	0,0003
128	N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,8, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,35 (t, J = 4,8, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,97 (d, J = 4,0, 3H), 2,33 (s, 3H).		0,0114

129	N2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8, 2H), 7,50 (d, J = 8,9, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,93 (d, J = 4,4, 3H), 2,26 (s, 3H).		0,028
130	N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,25 - 6,91 (m, 1H), 4,77 (t, J = 4,7, 1H), 4,65 (t, J = 4,7, 1H), 4,33 (t, J = 4,7, 1H), 4,26 (t, J = 4,7, 1H), 2,88 (d, J = 4,3, 3H), 2,13 (s, 3H).		0,0011
131	N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,5, 2H), 4,43 (t, J = 6,1, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,4, 3H), 2,76 (d, J = 9,5, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04 - 1,72 (m, 6H).		0,0374

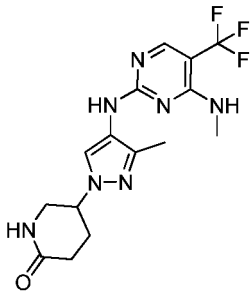
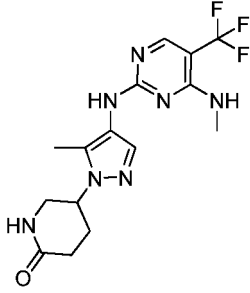
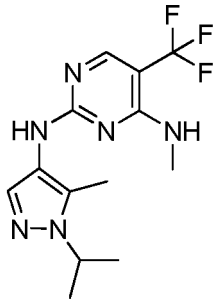
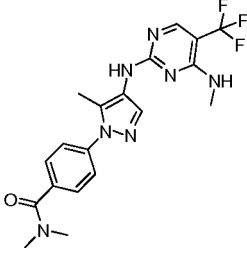
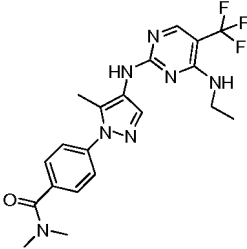
132	N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,3, 2H), 4,45 (t, J = 5,5, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 2,84 (t, J = 19,1, 5H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (td, J = 23,4, 11,5, 4H), 1,80 (d, J = 11,5, 2H).		
133	N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (t, J = 4,8, 1H), 4,66 (t, J = 4,8, 1H), 4,35 (t, J = 4,8, 1H), 4,28 (t, J = 4,8, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).		0,0018
134	1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,6, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,92 (d, J = 13,6, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (t, J = 11,5, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (d, J = 46,8, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,08 (m, 3H).		0,0022
135	ciclopropil(4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,55 - 4,23 (m, 3H), 2,84 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,91 (m, 5H), 0,79 - 0,62 (m, 4H).		0,0010

136	ciclopropil(4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,3, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,04 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 0,72 (m, 4H).		0,0093
137	1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,6, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 3,92 (d, J = 13,6, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (t, J = 11,5, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,27 (d, J = 46,8, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,08 (m, 3H).		0,0004
138	N2-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,98 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,65 (p, J = 6,6, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H).	335	0,0011
139	N2-(5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,18 (c, J = 7,3, 2H), 3,07 (d, J = 4,7, 3H), 1,44 (t, J = 7,3, 3H).	321	0,0020

140	N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (m, 3H), 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,96 (d, J = 4,3, 3H), 2,31 (s, 3H).		0,0061
141	N4-metil-N2-(4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			370,2	0,041
142	N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,5, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 5,5, 1,9, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,87 (d, J = 3,5, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).		0,0003
143	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,7, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,95 (d, J = 4,3, 3H), 2,29 (s, 3H).		0,0069
144	N4-etil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,58 (s a, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,69 (d, J = 6,0, 2H), 4,39 (d, J = 6,0, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,52 (p, J = 6,6, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,28 (t, J = 6,6, 3H).	371	0,0009

145	N2-(5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,76 (s a, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,06 (d, J = 4,7, 3H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,10-1,04 (m, 2H).	333	0,0017
146	N2-(5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,72 (s a, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,00 (d, J = 7,0, 2H), 3,07 (d, J = 4,7, 3H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).	347	0,0003
147	4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (s, 4H), 7,09 (s, 1H), 2,94 (d, J = 4,3, 3H), 2,29 (s, 3H).		0,017
148	4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6, 2H), 7,78 (d, J = 8,6, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,88 (d, J = 3,8, 2H), 2,36 (s, 2H).		0,0003

149	N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,99 - 3,74 (m, 4H), 2,89 (d, J = 4,4, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,13 (m, 4H).		0,0068
150	N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahydrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 92,3, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,10 - 4,58 (m, 1H), 4,19 - 3,69 (m, 4H), 2,84 (m, 3H), 2,42 - 2,04 (m, 5H).		0,0051
151	5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,81 - 4,63 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,49 - 2,09 (m, 6H), 1,99 (m, 1H), 1,08 (m, 3H).		0,0011
152	5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,45 - 2,18 (m, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,12 (m, 3H).		0,0073

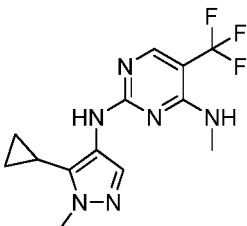
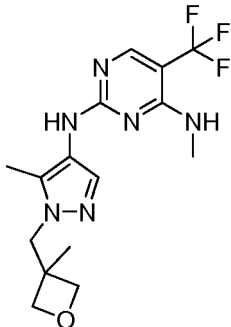
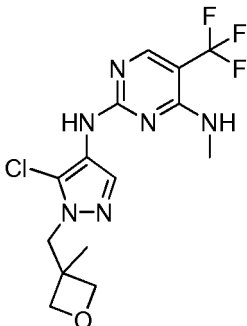
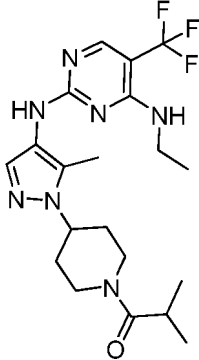
153	5-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,05 (d, J = 23,6, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,3, 3H), 2,39-1,97 (m, 7H).		0,0097
154	5-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (d, J = 96,3, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,30 (m, 6H), 1,99 (m, 1H).		0,0022
155	N2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 3,01 (d, J = 5, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5, 6H).	315	0,0025
156	N,N-dimetil-4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (c, J = 8,5, 4H), 6,98 (s, 1H), 2,99 (s, 6H), 2,88 (d, J = 4,0, 3H), 2,31 (s, 3H).		0,0003
157	4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,24 - 7,78 (m, 2H), 7,57 (c, J = 8,5, 4H), 6,95 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,12 (t, J = 6,7, 3H).		0,0003

158	N4-etil-N2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,2, 4,0, 2H), 3,47 (t, J = 11,2, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (cd, J = 12,4, 4,5, 2H), 1,85 - 1,64 (m, 2H), 1,08 (s, 3H).	0,0003
159	N4-etil-N2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 1H), 3,94 (d, J = 11,0, 2H), 3,44 (t, J = 11,0, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,21 - 1,00 (m, 2H).	0,0039
160	N4-etil-N2-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,47 (p, J = 6,8, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,21 - 1,09 (m, 3H).	0,0003
161	N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6, 3H), 7,84 (d, J = 8,6, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 1,14 - 0,94 (m, 2H).	0,0003
162	4-(4-(4(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6, 2H), 7,78 (d, J = 8,6, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,12 (t, J = 6,8, 3H).	0,0003

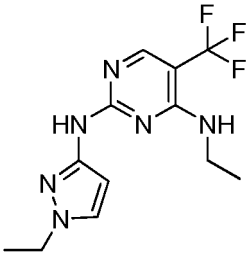
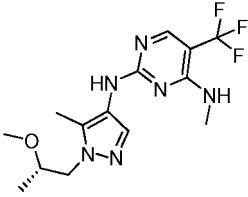
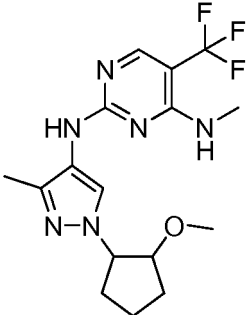
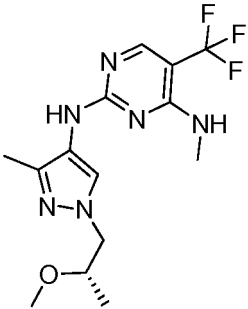
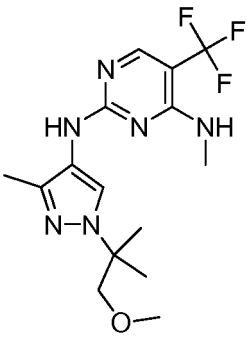
163	N4-etil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,7, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,0, 3H).		0,0003
164	N,N-dimetil-4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,17 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5, 2H), 7,50 (d, J = 8,6, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 9H), 2,28 (s, 3H).		0,0057
165	N2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,41 (d, J = 16,0, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,89 (m, J = 11,0, 2H), 3,85 (d, J = 7,5, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,13-1,18 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 2H), 0,28-0,32 (s, 2H).	327	0,0012
166	N2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, J = 2,0, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 2H), 2,90 (d, J = 7,5, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,15-1,20 (m, 1H), 0,47-0,53 (m, 2H), 0,28-0,33 (s, 2H).		0,0045

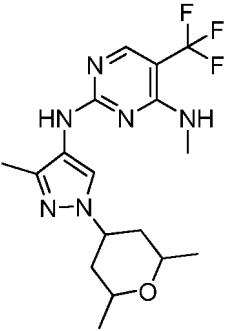
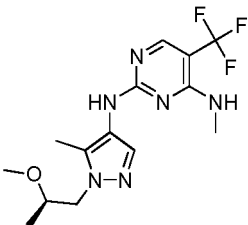
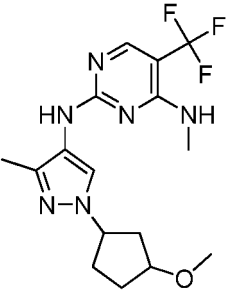
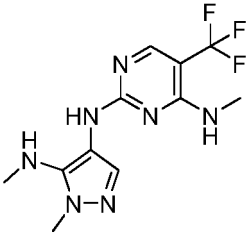
167	N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 - 7,87 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 2,96 (d, J = 4,3, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,21 - 1,11 (m, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 2H).		0,0188
168	N2-(5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,89 (s a, 1H), 5,56 (p, J = 7,1, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,19 (t, J = 6,6, 2H), 5,00 (t, J = 7,2, 2H), 3,08 (d, J = 4,7, 3H).	349	0,0095
169	N4-etil-N2-(5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,70 (s a, 1H), 6,41 (s a, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,78 (d, J = 6,1, 2H), 4,40 (d, J = 6,1, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,46 (p, J = 6,6, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,0, 3H).	371	0,0022
170	N2-(1-(ciclopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,92 (d, J = 4,4, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,24-1,07 (m, 4H).		0,002

171	N2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,36 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,23 - 1,04 (m, 7H).		0,0009
174	N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (c, J = 9,0, 4H), 7,09 (s, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,12 (ddd, J = 34,8, 14,3, 8,6, 7H).		0,0011
175	2-metil-1-(4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona			426	0,0068
176	N4-etil-N2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,011
177	N2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0067

178	N2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,012
179	N4-metil-N2-(5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,78 (d, J = 6,1, 2H), 4,40 (d, J = 6,1, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,99 (d, J = 4,7, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).	357	0,0090
180	N2-(5-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,68 (s a, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,78 (d, J = 6,2, 2H), 4,40 (d, J = 6,2, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,06 (d, J = 4,7, 3H), 1,28 (s, 3H).	377	0,0056
181	1-(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,51 (d, J = 11,9, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 4,06 (d, J = 12,8, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,80 - 2,60 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,88 (m, 4H), 1,02 (m, 8H).		0,00082

182	N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,98 (p, J = 7,2, 1H), 4,60 (t, J = 6,6, 2H), 4,43 (t, J = 5,8, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,70 (t, J = 7,3, 2H), 3,56 (t, J = 7,3, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).		0,0015
183	ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona			438,3	0,0006
184	ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona			438,3	0,0047
185	1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,06 (d, J = 4,7, 3H), 1,19 (s, 6H).	365	0,0069

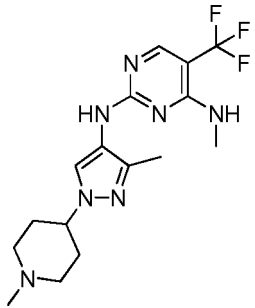
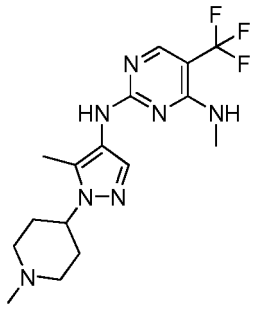
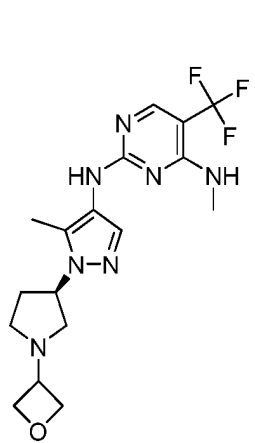
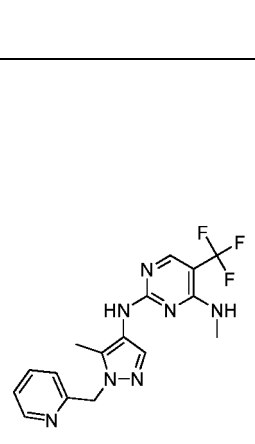
186	N4-etil-N2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,0, 1H), 7,02 (s, 0H), 7,00 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,0, 1H), 4,02 (c, J = 7,2, 2H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2, 3H), 1,15 (t, J = 7,1, 3H).		0,0019
187	(S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			345	0,0188
188	N2-(1-(2-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,68 (d, J = 2,5, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,91 (d, J = 8,0, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,64-1,92 (m, 6H).		0,012
189	(S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,00 - 4,07 (m, 2H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,00- 3,06 (t, J = 3 Hz, 3H), 2,25 (d, J = 3 Hz, 3H), 1,14-1,18 (m, 3H).		0,0118
190	N2-(1-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).		0,0069

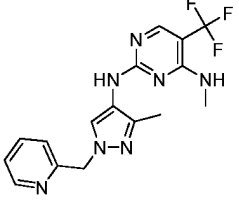
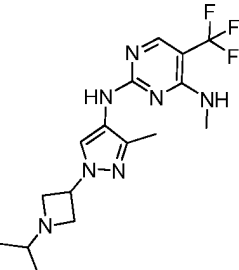
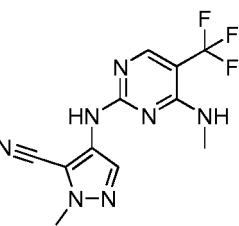
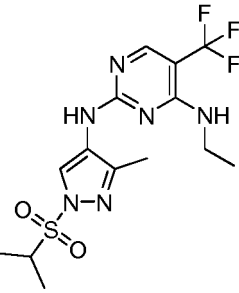
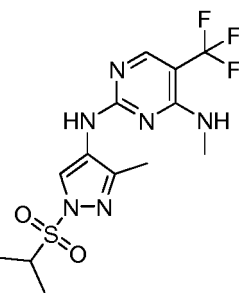
191	N2-(1-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,70-3,80 (m, 2H), 2,90 (d, J = 7,5, 3H), 2,13-2,24 (m, 5H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,5, 6H).		0,0846
192	(R)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			345	0,0063
193	N2-(1-(3-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,46 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,85 (s a, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,80-3,84 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,89 (d, J = 7,0, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,84-2,08 (m, 3H), 1,74-1,81 (m, 2H).		0,019
194	N4-metil-N2-(1-metil-5-(metilamino)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,75-8,24 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56-7,06 (m, 1H), 7,01-6,82 (m, 1H), 4,89-4,66 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (s a, 3H), 2,68 (d, J = 5,1, 3H).	302	0,0522

195	N4-metil-N2-(5-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,4, 3H), 2,32 (s, 3H).		0,010
196	N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-1,1-dioxotiopiran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 12, 1H), 8,01 (d, J = 7,5, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 3,26-3,35 (t, J = 20,5, 2H), 3,16 (d, J = 20,5, 2H), 2,82 (d, J = 6,0, 3H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 5H).		0,047
197	2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol			399,1	0,026
198	2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol			399,1	0,027

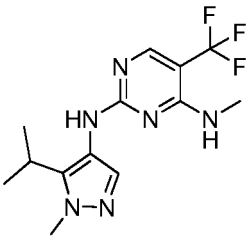
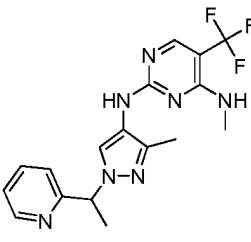
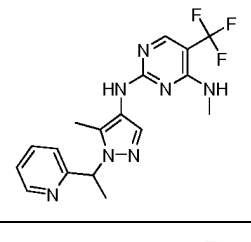
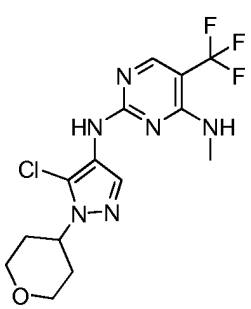
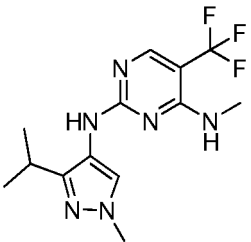
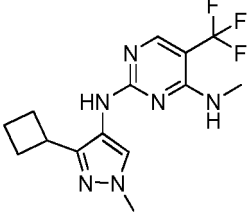
199	N2-(1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			430,2	0,0022
200	(R)-N2-(1-(1-metoxiprop an-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			345	0,0128
201	1-(3-terc-butil-4-(4-etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol			401,2	0,42
202	N4-metil-N2-(3-metilo,-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidn-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 36,8, 2H), 7,01 (s, 2H), 4,93 (p, J = 6,9, 1H), 3,82 (t, J = 7,6, 2H), 3,58 (d, J = 6,9, 2H), 2,90 (d, J = 4,4, 3H), 2,15 (s, 4H).		0,034
203	N2-(1-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 7,97 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,65 (s, 6H).		0,042

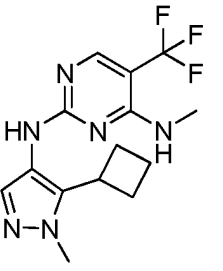
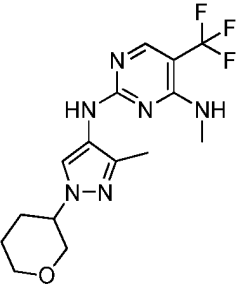
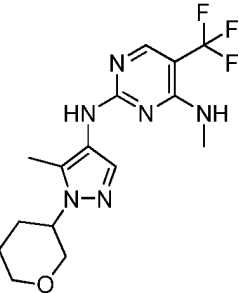
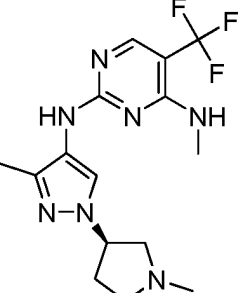
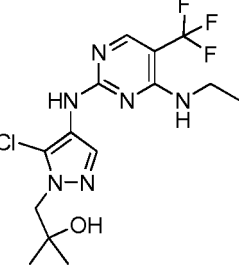
204	(R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,75-4,80 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 2H), 4,42-4,47 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 2H), 1,97-2,14 (m, 4H).		0,029
205	(R)-N2-(1-(1-metoxiprop an-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (Bruker, 500 MHz, MeOD) δ 7,98 (s, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,342 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,5, 3H).		0,019
206	N4-metil-N2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,08 (d, J = 4,8, 3H), 2,05 (s, 3H).	273	0,2324
207	N4-etil-N2-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,93 - 2,76 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,10 - 1,93 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,07 (m, 3H).		0,0026
208	N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,82 (d, J = 11,6, 2H), 2,16 - 1,76 (m, 9H), 1,12 (t, J = 7,0, 3H).		0,0102

209	N4-metil-N2-(3-metilo,-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			370,2	0,041
210	N4-metil-N2-(5-metilo,-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			370,2	0,0071
211	(R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,12 (d, J = 18, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 4,46-4,59 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,5, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,36 (t, J = 2, 1H), 1,99-2,15 (m, 4H).		0,0033
212	N4-metil-N2-(5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, J = 5, 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,21 (t, J = 1,5, 1H), 7,04 (d, J = 8, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,16 (d, J = 4,5, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).		0,0029

213	N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 4,5 Hz), 8,09 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,89 (3, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 2,98 (d, J = 4, 3H), 2,18 (s, 3H).		0,0029
214	N2-(1-(1-isopropilazetidina-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 14,4, 7,2, 1H), 3,64 (t, J = 7,2, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,36 (dt, J = 12,4, 6,2, 1H), 2,16 (s, 3H).		0,064
215	1-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,09 (d, J = 4,7, 3H).	298	0,0032
216	N4-etil-N2-(1-(isopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,24 - 1,10 (m, 10H).		0,0039
217	N2-(1-(isopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,77 (dc, J = 13,6, 6,8, 1H), 2,90 (d, J = 4,4, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8, 6H).		0,0099

218	N2-(1-(isopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,14 (d, J = 21,1, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8, 6H).	0,0081
219	N2-(1-(sec-butilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,13 (d, J = 14,5, 2H), 7,06 (s, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,84-1,69 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8, 3H), 0,93 (t, J = 7,5, 3H).	0,0067
220	N2-(1-(sec-butilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,60 (dc, J = 13,7, 6,9, 1H), 2,90 (d, J = 4,3, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (dt, J = 14,0, 7,7, 1H), 1,16 (d, J = 6,9, 3H), 0,92 (t, J = 7,5, 3H).	0,0117
221	1-(4-(4(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol			0,0061
222	N2-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,35 - 4,05 (m, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 2,28 (m, 3H), 2,26 - 2,00 (m, 5H), 1,86 (m, 1H).	0,0016

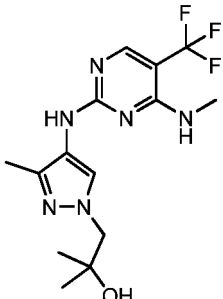
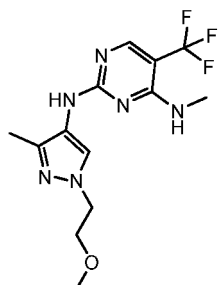
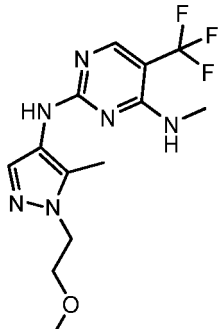
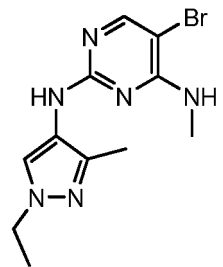
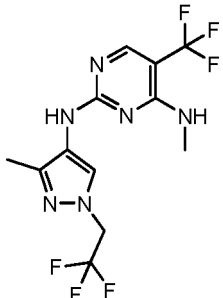
223	N2-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			315,1	0,014
224	N4-metil-N2-(3-metilo,-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (d, <i>J</i> = 4,0, 1H), 7,97-8,12 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,5, 1H), 5,53-5,57 (m, 1H), 5,90-5,91 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (d, <i>J</i> = 7,0, 3H).		0,0024
225	N4-metil-N2-(5-metilo,-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (t, <i>J</i> = 4,0, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (d, <i>J</i> = 7,5, 3H).		0,0038
226	N2-(5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,50 (tt, <i>J</i> = 11,4, 4,3, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 11,3, 4,0, 2H), 3,49 (t, <i>J</i> = 11,4, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,01 (cd, <i>J</i> = 12,4, 4,6, 2H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,4, 2H).		0,0007
227	N2-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			315,1	0,069
228	N2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			327,1	0,0034

229	N2-(5-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,21 - 7,98 (s, 1H), 7,82 - 7,34 (s, 1H), 6,58 - 6,18 (s, 1H), 5,22 - 5,01 (s, 1H), 3,82 - 3,70 (s, 3H), 3,67 - 3,50 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,54 - 2,26 (m, 4H), 2,16 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 1H)	327,1	0,011
230	N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 10,9, 3,6, 1H), 3,77 (d, J = 11,1, 1H), 3,55 (t, J = 9,8, 1H), 3,41 (t, J = 9,7, 1H), 2,89 (d, J = 4,4, 3H), 2,21 - 1,92 (m, 5H), 1,79 - 1,53 (m, 2H).		0,0096
231	N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 10,7, 2,4, 2H), 3,51 (t, J = 10,6, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,58 (m, 2H).		0,0018
233	(R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 9,00 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,75-2,80 (m, 3H), 2,30 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (s, 2H).		0,061
234	1-(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,59 (p, J = 6,6, 2H), 1,31 (t, J = 7,2, 3H), 1,19 (s, 6H).	379	0,0031

235	1-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 - 8,09 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (s, 1H), 3,98 - 3,92 (s, 2H), 3,10-3,01 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,80 - 1,68 (td, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,19 - 1,09 (s, 6H), 0,98 - 0,77 (m, 4H)	371,2	0,0051
236	1-(3-ciclopropil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 - 8,10 (s, 1H), 7,86 - 7,81 (s, 1H), 3,95 - 3,92 (s, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (td, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 1,32 - 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 - 1,12 (s, 6H), 0,95 - 0,75 (m, 4H)	385,2	0,0015
237	2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N,2-dimetilpropanamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, J = 4,4, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,84 (d, J = 3,8, 3H), 2,60 (d, J = 4,5, 3H), 1,66 (s, 6H).		0,045
238	N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,95 (dt, J = 15,5, 5,6, 1H), 3,43 (t, J = 5,8, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (d, J = 11,8, 2H), 2,88 (d, J = 4,4, 3H), 2,10 (d, J = 11,8, 5H), 2,02 - 1,72 (m, 4H).		0,016
239	N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,12 - 3,88 (m, 1H), 3,44 (t, J = 5,9, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,96 (d, J = 11,6, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (dd, J = 22,8, 10,9, 4H), 1,98 (cd, J = 12,2, 3,4, 2H), 1,75 (d, J = 12,3, 2H).		0,006

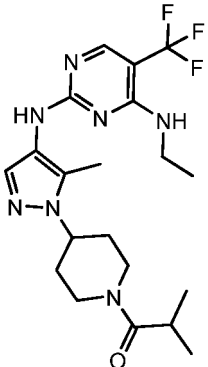
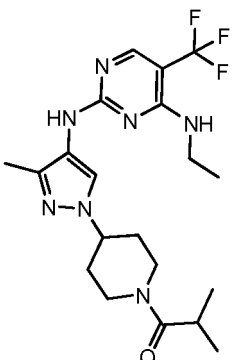
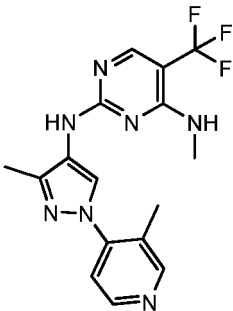
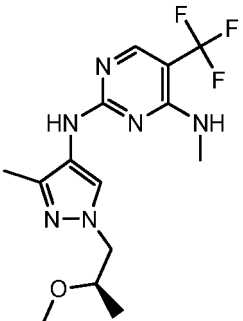
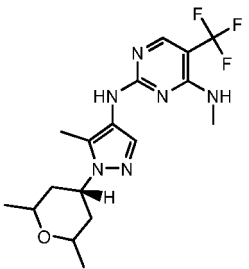
240	(R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				
241	N2-(5-cloro-1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,87 (dtd, J = 49,9, 9,8, 5,1, 1H), 4,34 (cd, J = 11,2, 4,9, 1H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,91 (s, 1H).		0,0018
242	N2-(5-cloro-1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,08 - 2,71 (m, 4H), 2,25 - 1,81 (m, 5H), 1,03 (t, J = 7,1, 3H).		0,0021
243	N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,58 (c, J = 7,3, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,0, 3H), 1,07 (t, J = 7,3, 3H).		0,0005
244	N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,62 (c, J = 7,3, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,3, 6H).		0,0047

245	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			414,2	
246	N2-(1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,22 - 4,55 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 21,0, 11,1, 1H), 2,85 (d, J = 21,1, 3H), 2,33 - 1,97 (m, 5H), 1,03 (t, J = 7,1, 3H).	402,2	
247	N2-(5-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (d, J = 4,7, 3H), 2,80 (s, 6H).	316	0,0779
248	2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,92 (t, J = 5,7, 1H), 3,77 (d, J = 5,6, 2H), 2,83 (d, J = 3,0, 3H), 1,57 (s, 6H).	365,1	
249	N ² -(1-(etilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,58 (c, J = 7,3, 2H), 2,91 (d, J = 4,4, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,3, 3H).	365,1	0,0033

250	2-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propan-2-ol			0,0122
251	N2-[1-(2-Metoxi-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0026
252	N2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0061
253	5-Bromo-N2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina			0,0022
254	N4-Metil-N2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0077

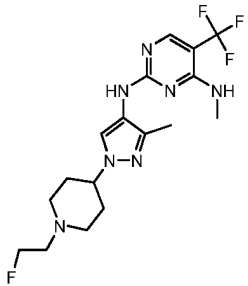
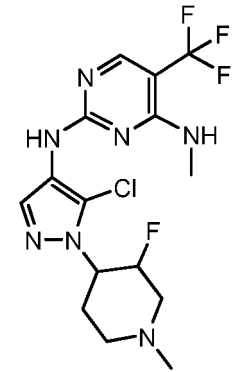
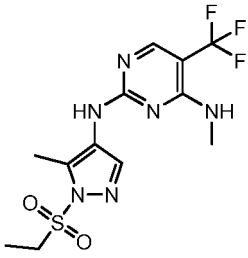
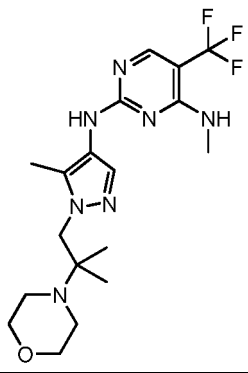
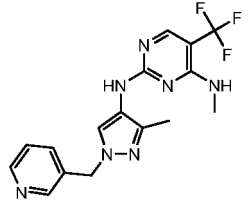
255	5-Bromo-N2-(1-difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina				0,0007
256	5-Bromo-N2-(1-difluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina				0,0022
257	5-Bromo-N2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etilpirimidin-2,4-diamina				0,0015
258	5-Bromo-N2-[1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metilpirimidin-2,4-diamina				
259	5-Bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina				0,0057
260	5-Bromo-N2-[1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metilpirimidin-2,4-diamina				0,0003

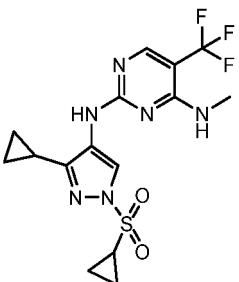
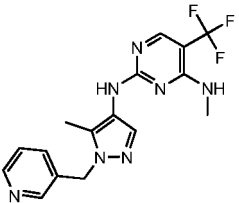
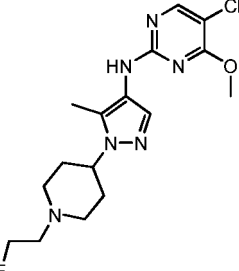
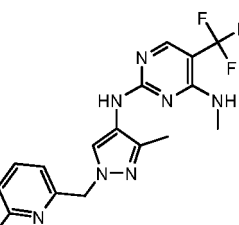
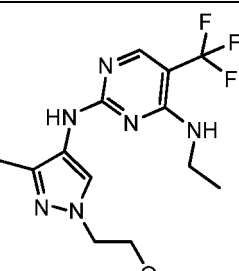
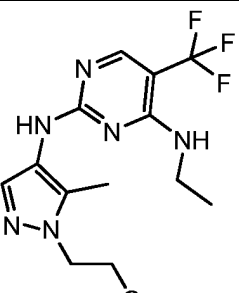
261	N2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0013
262	5-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-2-ona				0,0013
263	4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida				0,0018
264	N2-[1-(4-Ciclopropanosulfonilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0032
265	4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-benzonitrilo				0,0048
266	N4-Etil-N2-[1-(4-metanosulfonilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0021

267	1-{4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona			0,0008
268	1-{4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il}-2-metil-propan-1-ona			0,0077
269	N4-Metil-N2-[3-metil-1-(3-metil-piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0091
270	N2-[1-((R)-2-Metoxi-propil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,017
272	N2-[1-(2,6-Dimetil-tetrahidropiran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0051

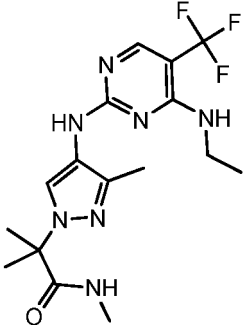
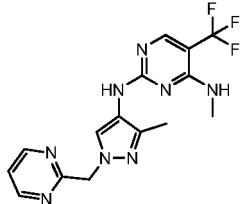
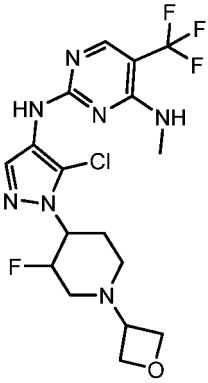
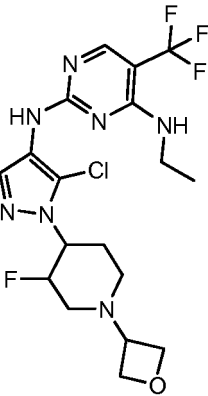
273	N2-[1-(1,1-Dioxo-hexahidro-1H-piridin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,037
274	N2-[1-((R)-2-Metoxi-1-metil-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0185
275	N2-[1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0089
276	N4-Metil-N2-[3-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0039
277	N4-Metil-N2-[5-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,058
278	N2-[1-(1-Isopropil-azetidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0012

279	N4-Etil-N2-[5-metil-1-(propano-2-sulfoil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0047
280	N2-(5-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0036
281	N2-(3-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0013
282	N4-Etil-N2-{1-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0054
283	N4-Etil-N2-{1-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,002
284	N2-{1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0042

285	N2-{1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il}-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0283
286	N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,87 (dtd, J = 49,9, 9,8, 5,1, 1H), 4,34 (cd, J = 11,3, 4,9, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 1,99 (m, 3H), 1,92 (d, J = 6,8, 1H).		0,0018
287	N2-(1-Etanosulfonil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0072
288	N4-Metil-N2-[5-metil-1-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0077
289	N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,025

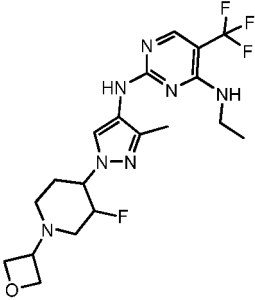
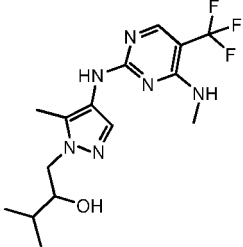
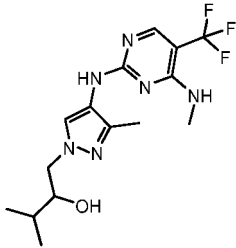
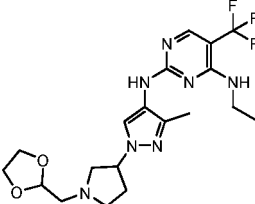
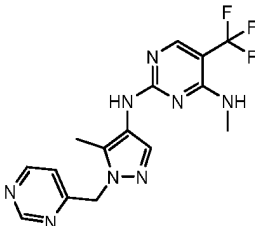
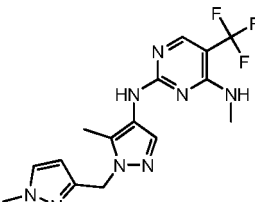
290	N2-(1-Ciclopropanosulfonil-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				
291	N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				
292	(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-{1-[1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-amina				0,0042
293	N4-Metil-N2-[3-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0006
294	N4-Etil-N2-[1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0011
295	N4-Etil-N2-[1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0004

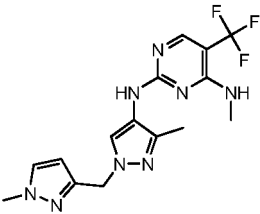
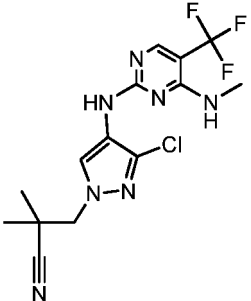
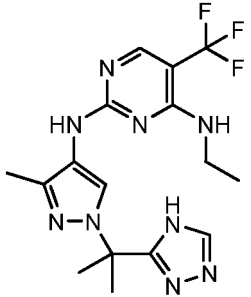
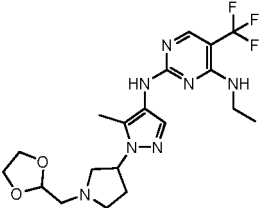
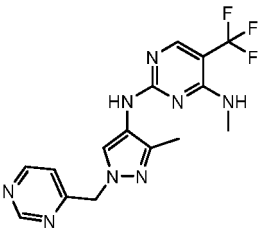
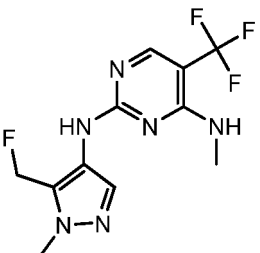
296	1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,08 (s, 7H).	0,0023
297	1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,79 (d, J = 64,3, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,27 - 1,82 (m, 3H), 1,35 - 1,05 (m, 3H), 0,97 (d, J = 63,4, 6H).	0,0021
298	N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0506
299	N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,228
302	1-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol			0,016

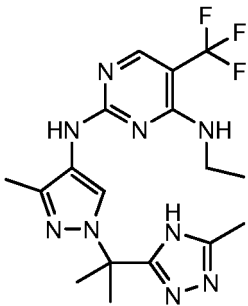
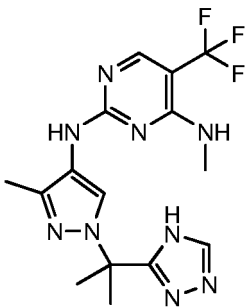
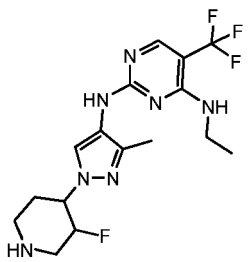
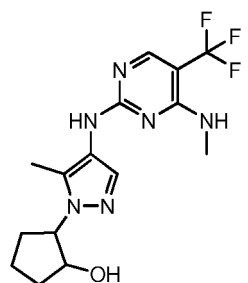
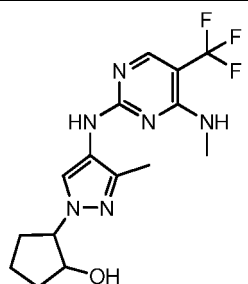
303	2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida			0,0013
304	N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0051
305	N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,97 (td, J = 9,8, 5,0, 0H), 4,90 - 4,74 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 2H), 4,46 (dt, J = 21,3, 7,5, 3H), 3,71-3,53 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 1H), 2,94 - 2,71 (m, 4H), 2,16 - 1,85 (m, 4H).</p>	0,0022
306	N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,02 - 4,79 (m, 1H), 4,56 (t, J = 6,5, 3H), 4,46 (dt, J = 20,4, 7,0, 4H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,20 - 1,85 (m, 5H), 1,05 (s, 4H).</p>	0,0006

307	N4-Etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0003
308	N4-Etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0085
309	N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0028
310	N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0093
311	N4-Etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0012
312	N4-Etil-N2-[3-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0156

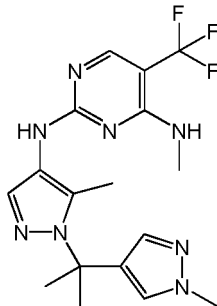
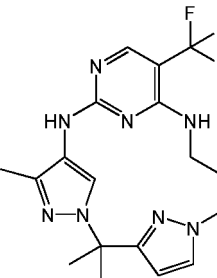
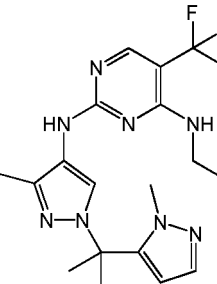
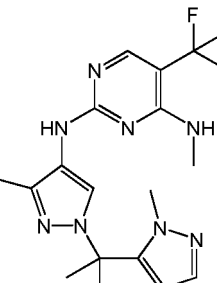
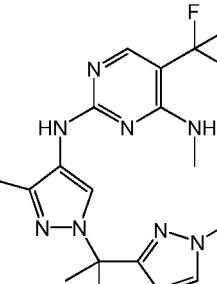
313	3-[5-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).	0,0017
314	N4-Metil-N2-[5-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0015
315	N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0014
316	N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0026
317	N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina			0,0012
318	3-[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,05 (s, 3H).	0,0007

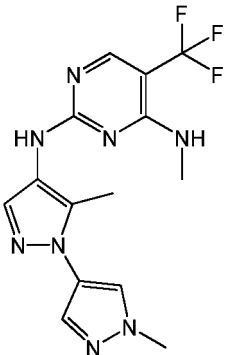
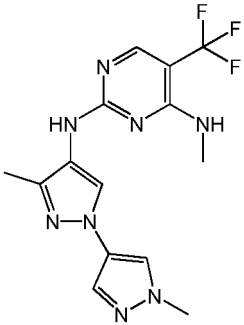
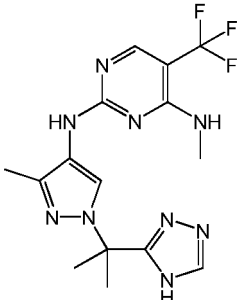
319	N4-Etil-N2-[1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,06 - 4,73 (m, 1H), 4,56 (td, J = 6,5, 2,5, 2H), 4,46 (dt, J = 12,0, 6,1, 2H), 4,26 (dd, J = 21,1, 11,2, 1H), 3,58 (p, J = 6,3, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,77 (d, J = 9,0, 1H), 2,26 - 1,99 (m, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,08 (s, 3H).		0,0003
320	3-Metil-1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,71 (d, J = 5,2, 1H), 3,93 (ddd, J = 21,6, 14,0, 6,1, 2H), 3,59 (dd, J = 7,4, 4,5, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,58 (dd, J = 12,0, 6,5, 1H), 0,90 (t, J = 7,0, 6H).		0,0030
321	3-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol				0,0108
322	N2-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0049
323	N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0022
324	N4-Metil-N2-[5-metilo,-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0006

325	N4-Metil-N2-[3-metilo,-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0038
326	3-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo				0,0082
327	N4-Etil-N2-{3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0005
328	N2-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0004
329	N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0052
330	N2-(5-Fluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0245

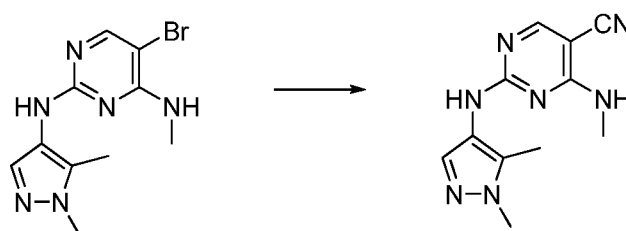
331	N4-Etil-N2-{3-metil-1-[1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 13,49 (d, J = 53,3, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,06 (s, 3H).		0,0008
332	N4-Metil-N2-{3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il}-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0023
333	N4-Etil-N2-[1-(3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina				0,0007
334	2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol				0,0063
335	2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol				0,0033

336	N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0012
337	N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0076
338	N4-etil-N2-(3-metilo,-1-(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0003
339	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0117
340	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina				0,0003

341	N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,0061
342	N4-etil-N2-(3-metilo,-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,0217
343	N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,0003
344	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,0014
345	N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			0,115

346	N2-(1',5-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			
347	N2-(1',3-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			
348	N2-(1-(2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina			

Ejemplo 349: 2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



5

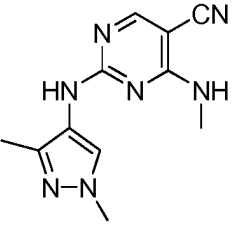
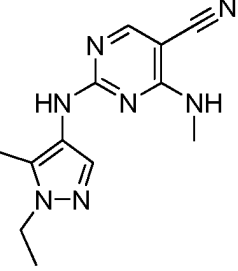
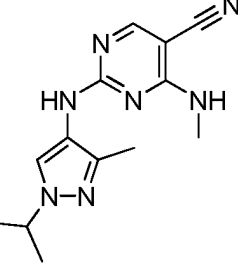
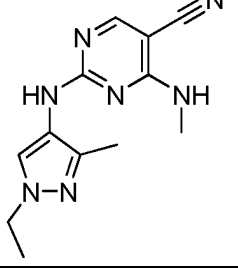
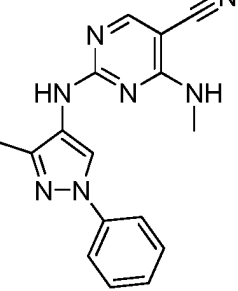
A una mezcla de 5-bromo-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina (95 mg, 0,32 mmol), cianuro de cinc (70 mg, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), DPPF (13 mg, 0,023 mmol) se añadió DMF (3,5 ml). Después, la reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 105 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (19 mg, 25 %). CLEM (Método A): [MH⁺] = 244,1 a 2,53 min. RMN ¹H (DMSO): δ 8,96 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 2,14 (m, 3H). K_i = 0,025 μM.

10

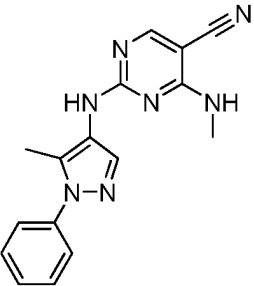
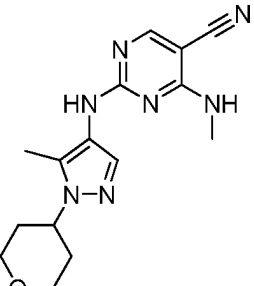
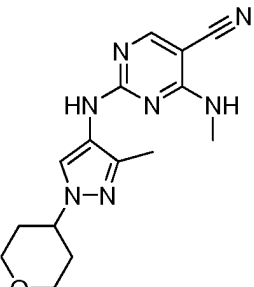
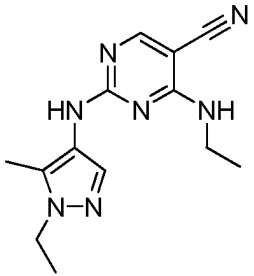
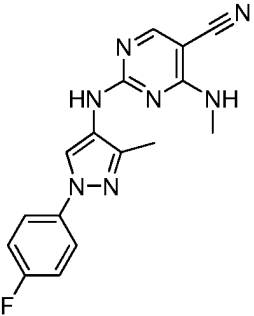
Más adelante en la Tabla 9 se muestran compuestos preparados usando el procedimiento anterior, junto con datos de espectrometría de masas de baja resolución (M+H), RMN de protón y LRRK2 K_i (micromolar) para compuestos seleccionados determinados a partir del ensayo que se describe más adelante.

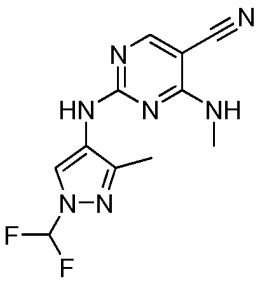
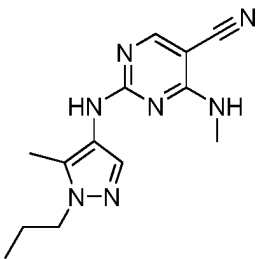
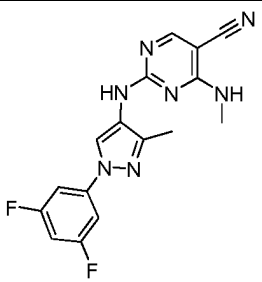
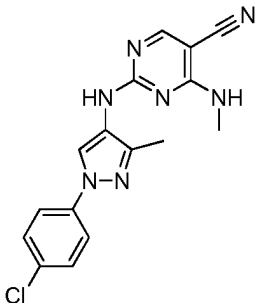
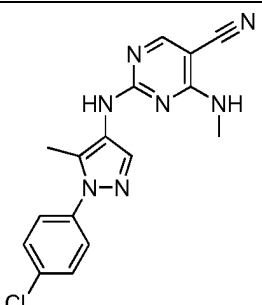
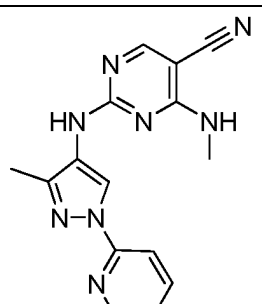
15

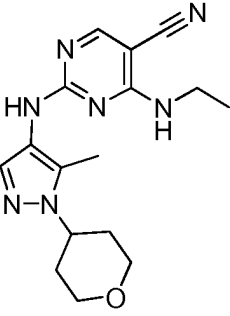
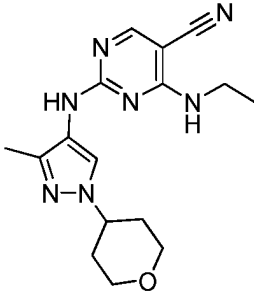
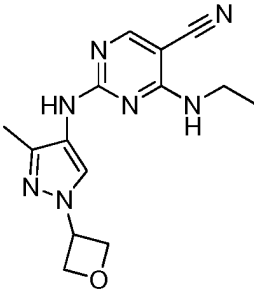
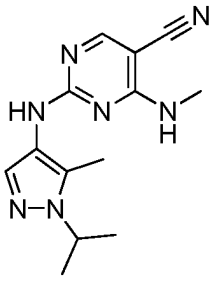
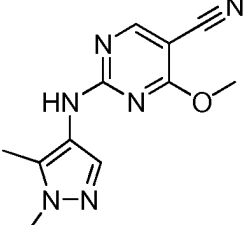
Tabla 9

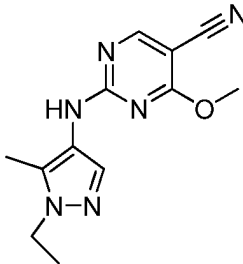
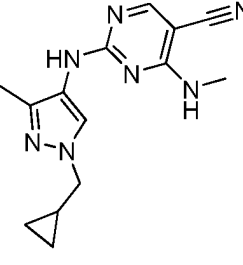
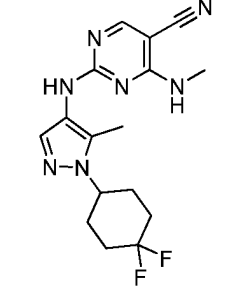
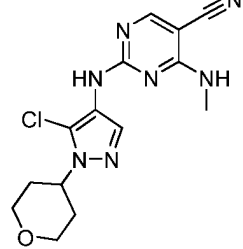
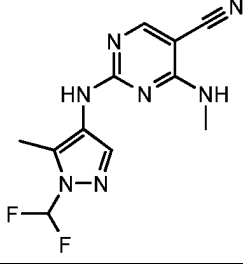
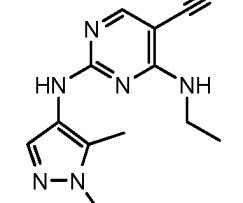
	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	M+H ⁺	Ki
350	2-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (d, J = 4,4, 3H), 2,12 (s, 3H).	244,1	0,029
351	2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 - 7,27 (m, 2H), 4,01 (c, J = 7,2, 2H), 2,80 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,2, 3H).		0,0097
352	2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,5, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,6, 6H).		0,048
353	2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (s, 0H), 7,58 (d, J = 2,1, 0H), 7,01 (d, J = 3,6, 0H), 6,60 (s, 0H), 4,02 (c, J = 7,2, 1H), 2,91 (d, J = 4,4, 1H), 1,35 (t, J = 7,2, 1H).		0,036
354	2-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,43 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0, 2H), 7,46 (t, J = 7,9, 2H), 7,24 (t, J = 7,4, 1H), 2,92 (d, J = 3,5, 3H), 2,27 (s, 3H).		0,12

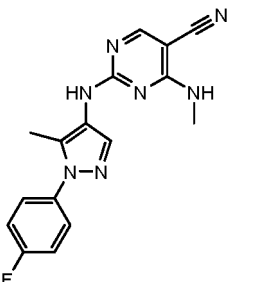
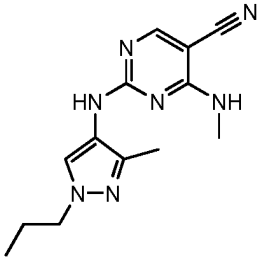
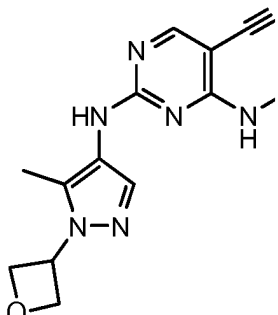
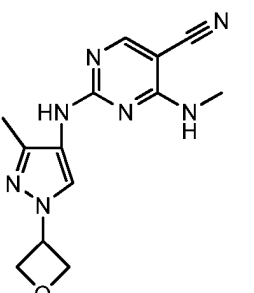
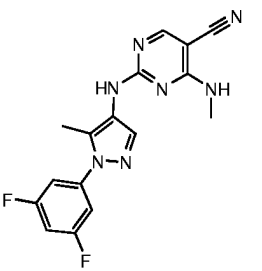
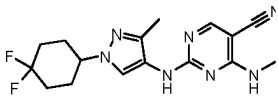
355	2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo				0,299
356	2-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo				0,0225
357	2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo				
358	2-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,02 (c, J = 9,2, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).		0,032
359	2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,00 (c, J = 9,0, 2H), 2,86 (d, J = 4,0, 3H), 2,17 (s, 3H).		0,053

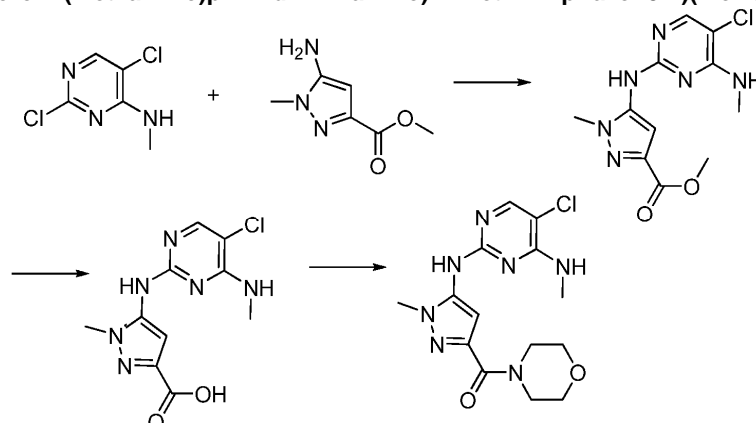
360	2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (d, J = 116,0, 1H), 7,46 (d, J = 37,7, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).		0,0013
361	2-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,96 (d, J = 136,9, 1H), 8,20 (d, J = 5,4, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, J = 34,8, 1H), 4,41 - 4,24 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,3, 3,8, 2H), 3,47 (t, J = 11,4, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,19 (d, J = 30,4, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,7, 2H).		0,0087
362	2-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo			314,1	0,086
363	2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,70 - 7,28 (m, 2H), 4,01 (c, J = 7,2, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,19 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,2, 3H), 1,08 (m, 3H).		0,0060
364	2-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,17 (d, J = 125,4, 1H), 8,12 (d, J = 107,0, 2H), 7,55 (s, 3H), 7,35 (t, J = 8,7, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).		0,0019

365	2-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo			280,1	0,035
366	2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo			272,2	0,0054
367	2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo			342,2	0,0018
368	2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,9, 2H), 2,91 (d, J = 4,4, 3H), 2,26 (s, 3H).		0,082
369	2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo			340,1	0,0025
370	2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 - 8,24 (m, 2H), 7,92 (t, J = 7,7, 1H), 7,84 (t, J = 6,7, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).		0,0415

371	4-(etilamino)-2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (d, J = 137,5, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 - 7,30 (m, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 11,2, 4,0, 2H), 3,47 (t, J = 11,3, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (cd, J = 12,4, 4,5, 2H), 1,75 (dd, J = 12,6, 2,2, 2H), 1,08 (s, 3H).		0,0052
372	4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, J = 158,8, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 58,8, 1H), 7,52 (d, J = 79,5, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 23,6, 12,1, 4H), 2,10 (d, J = 27,9, 3H), 1,89 (dt, J = 20,4, 11,9, 4H), 1,13 (t, J = 7,1, 3H).		0,024
373	4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,32* (s, 1H), 8,94 [†] (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10* (s, 1H), 7,89 [†] (s, 1H), 7,71* (s, 1H), 7,54 [†] (s, 1H), 5,48 (p, J = 7,0, 1H), 4,90-4,87 (m, 4H), 3,43 (s a, 2H), 2,28-2,11 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,1, 3H). [* y † indican picos rotaméricos].	300	0,0228
374	2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 2,84 (d, J = 7,5, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29-1,36 (m, 6H).		0,0158
375	2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo				0,145

377	2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo			259	0,075
380	2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino) pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,90 (d, J = 11,5, 2H), 2,89 (d, J = 7,5, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,14-1,22 (m, 1H), 0,48-0,54 (m, 2H), 0,28-0,33 (m, 2H).		0,045
381	2-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino) pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,71 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,83 (d, J = 8,0, 3H), 1,90-2,19 (m, 11H).		0,011
383	2-(5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino) pirimidin-5-carbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 4,59 - 4,41 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).		0,0096
384	2-(1-Difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0191
385	2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0127

386	2-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0959
387	4-Metilamino-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0054
388	4-Metilamino-2-(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0322
389	4-Metilamino-2-(3-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo				0,0372
390	2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo				0,241
392	2-[1-(4,4-Difluorociclohexil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo				0,266

Ejemplo 393: (5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(morfolino)metanona**Etapa 1: 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**

5

En un vial para microondas de 30 ml se añadieron 0,98 g de 2,5-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina, 0,78 g de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, 10 ml de 1-butanol y 0,13 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. El vial se tapó y la reacción se calentó en un microondas durante 30 minutos a 130 °C. Según se enfriaba la reacción, se produjo un precipitado. El precipitado se filtró y se enjuagó con una pequeña cantidad de n-butanol. El secado de la torta produjo 0,964 g de 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional.

10

Etapa 2: Ácido 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

15

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 0,964 g de 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo, 0,28 g de LiOH, 15 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El tetrahidrofurano se retiró al vacío y la capa acuosa se acidificó a pH 5 con HCl 1 N. La capa acuosa se repartió con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 0,58 g de ácido 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, que se usó sin purificación adicional.

20

Etapa 3: (5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(morfolino)metanona

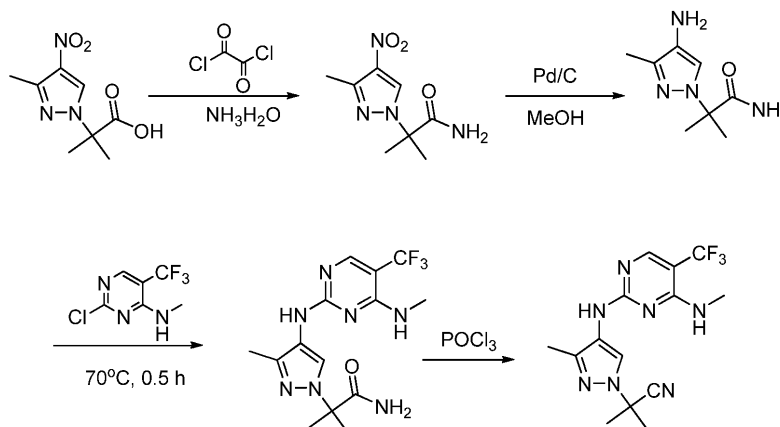
25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 0,116 g de ácido 5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico, 0,19 g de hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio, 0,14 ml de diisopropiletilamina y 2 ml de dimetilformamida. Después de preactivar durante 10 minutos, se añadieron 0,05 ml de morfolina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir 53,2 mg de (5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(morfolino)metanona. CLEM (Método A): [MH⁺] = 352,0 a 2,80 min. RMN ¹H (DMSO): δ 9,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 8H), 2,88 (d, 3H). K_i = 0,16 μM.

30

Ejemplo 394: 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

35



Etapa 1: 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanamida.

5 A una solución de ácido 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoico (2,5 g, 11,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,97 g, 23,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, después se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, el sólido restante se disolvió en THF (30 ml) y se añadió gota a gota en NH₄OH (50 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc y la orgánica combinada se lavó con NH₄Cl sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanamida en bruto (2,5 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida.

15 A una solución de 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanamida (2,5 g, 11,7 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd/C (1 g), se intercambió con nitrógeno tres veces, después con hidrógeno y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida en bruto (2,0 g, 93 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida

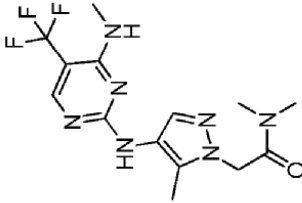
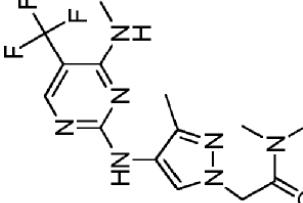
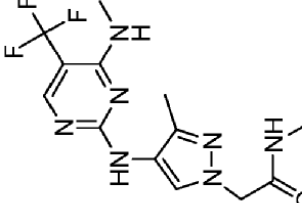
25 A una solución de 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida (250 mg, 1,37 mmol) en 2-metoxietanol (5 ml) se añadió 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (290 mg, 1,37 mmol) y ácido trifluoroacético (156 mg, 1,37 mmol), la reacción se agitó a 70 °C durante aproximadamente 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua (10 ml) y el pH de la solución se ajustó a 8 con Na₂CO₃ sat. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 20: 1) para dar 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida (250 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) EN⁺ 358 (m+H).

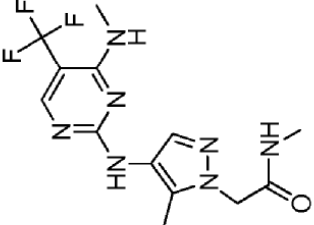
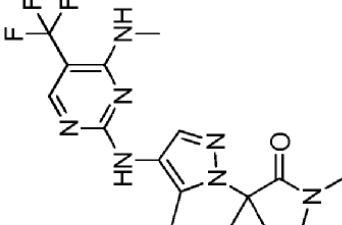
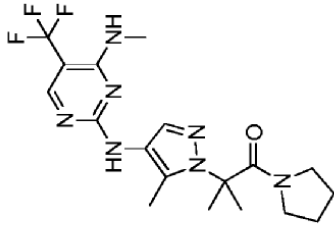
Etapa 4: 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

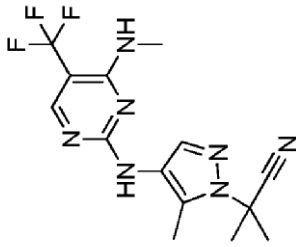
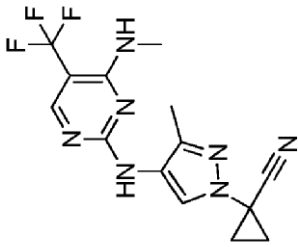
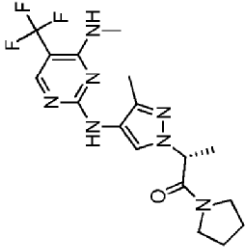
35 Una solución agitada de 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida (250 mg, 0,7 mmol) en POCl₃ (5 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Se retiró POCl₃ por evaporación, la mezcla se añadió en hielo/H₂O (10 ml) y el pH de la solución se ajustó a 8 con Na₂CO₃ sat., la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro sódico sat. (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para dar un residuo, que se purificó por recristalización para dar 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (100 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (s, 2H). CLEM (m/z) EN⁺ 340 (m+1). Pureza, 99,3 % (HPLC a 214 nm); K_i = 0,0005 μM.

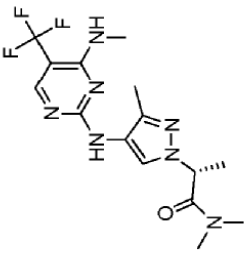
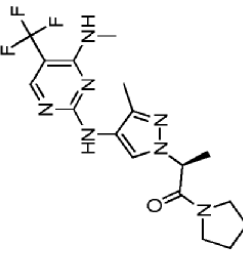
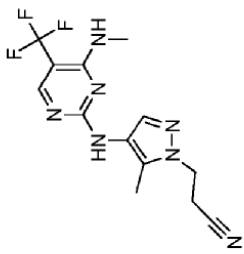
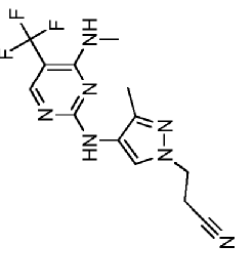
45 Más adelante en la Tabla 10 se muestran compuestos preparados usando el procedimiento anterior, junto con datos de espectrometría de masas de baja resolución (M+H), RMN de protón y LRRK2 K_i (micromolar) para compuestos seleccionados determinados a partir del ensayo que se describe más adelante.

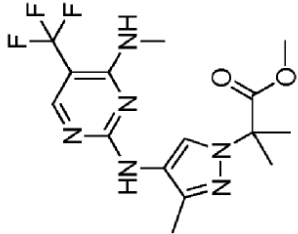
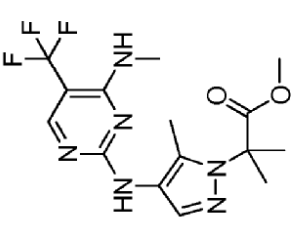
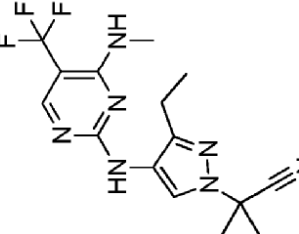
Tabla 10

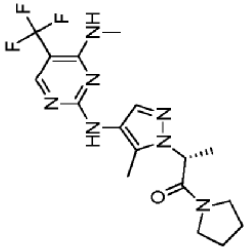
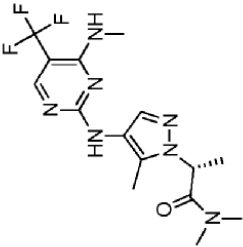
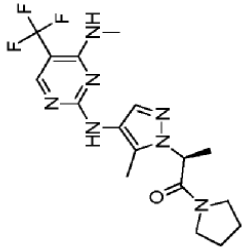
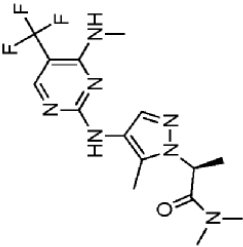
	Nombre	Estructura	RMN ¹ H	M+H ⁺	K _i
395	N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,24 (s, 3 H)		0,015
396	N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,27 (s, 3 H)		0,004
397	N-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,19 (s a, 1 H), 5,26 (s a, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,07 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H)		0,0095

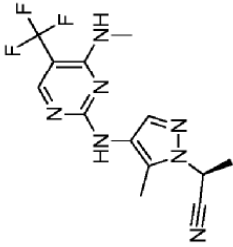
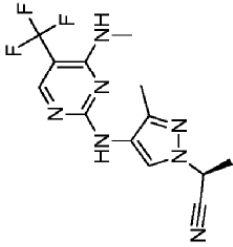
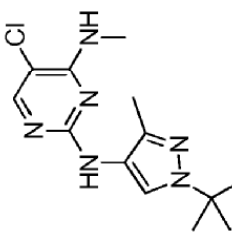
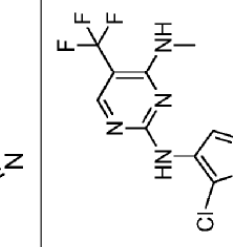
398	N-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,07 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)	0,003
399	N,N,2-trimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).	0,314
400	2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,35 (t, J = 6,6, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).	0,404

401	2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (s, 2H)	0,0007
402	1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,91 (d, J = 4,4, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H).	0,0037
403	(R)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona			398 0,016

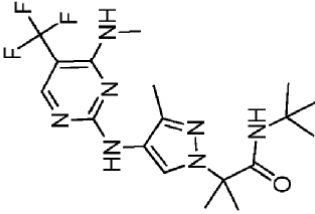
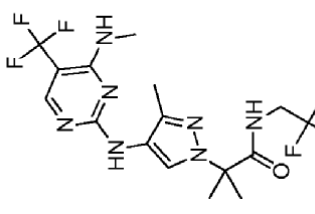
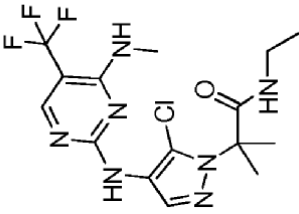
404	(R)-N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,39 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	0,018
405	(S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,16-5,20 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 3H), 2,88 (d, J = 4,0, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,5, 3H).	0,022
406	3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,34-4,37 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	0,0073
407	3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,30-4,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90-2,93 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,64 (s, 2H).	0,0054

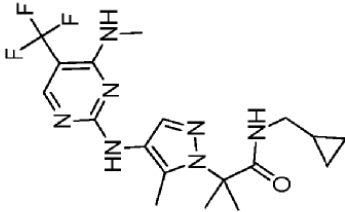
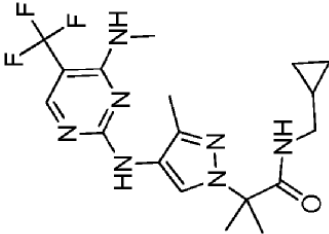
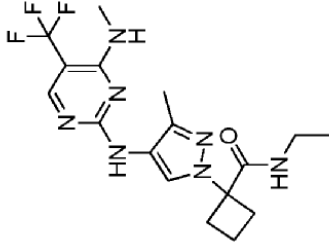
408	2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,4, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).	0,0047
409	2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).	0,0076
410	2-(3-etil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,4, 3H).	0,010

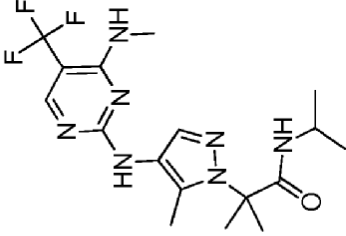
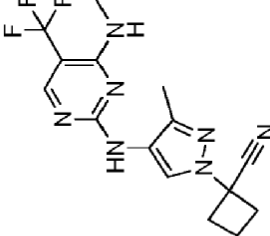
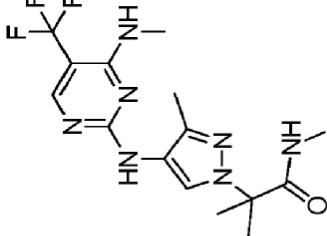
411	(R)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-5,19 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 3H), 2,69-2,71 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,75-1,84 (m, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,0, 1H).	0,039
412	(R)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,37 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	0,0284
413	(S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 10,0, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,08-5,12 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 1H), 2,99 (d, J = 4,5, 3H), 2,84 (d, J = 4,0, 1H), 2,21 (t, J = 9,5, 3H), 1,81-1,88 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 3H).	0,040
414	(S)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 9H), 2,16 (s, 3H), 1,48-1,51 (m, 3H).	0,030

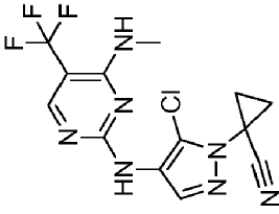
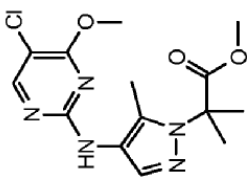
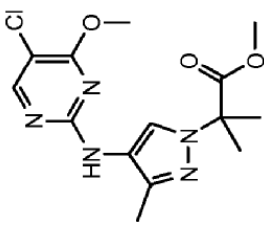
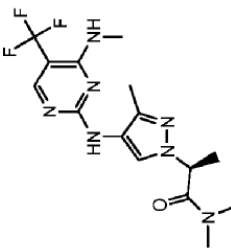
415	(S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,73-5,75 (m, 1H), 2,87-2,98 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,75-1,78 (s, 3H).	0,0095
416	(S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO) δ 8,25-8,26 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,68-5,69 (m, 1H), 2,92-2,93 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,76-1,78 (m, 3H).	0,0019
417	2-(4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, J = 4,5, 1H), 2,89 (d, J = 4,6, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,91 (s, 6H).	0,0021
418	2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).	0,0019

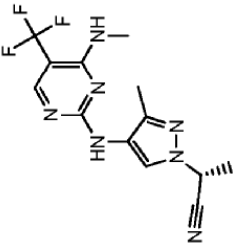
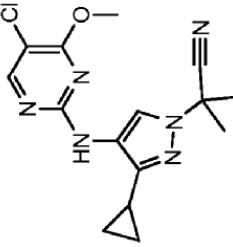
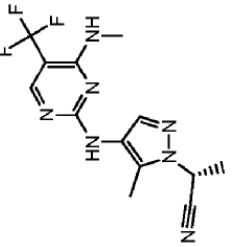
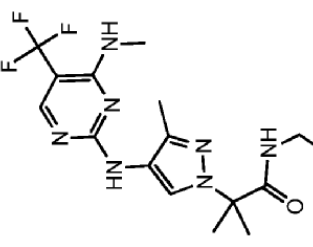
419	2-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,19 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,91 (d, J = 4,4, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,89 (s, 6H), 0,92 - 0,80 (m, 2H), 0,80 - 0,64 (m, 2H).	0,0010
420	2,2-dimetil-3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,40 (m, 6H)	0,0028
421	2,2-dimetil-3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo		RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,40 (s, 6H)	0,0068
422	1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,06 (t, J = 6,9, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 1H).	0,0023

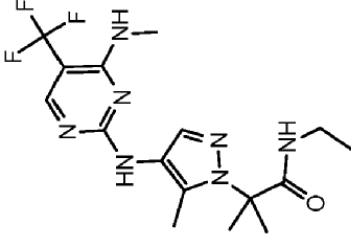
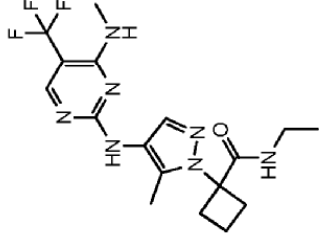
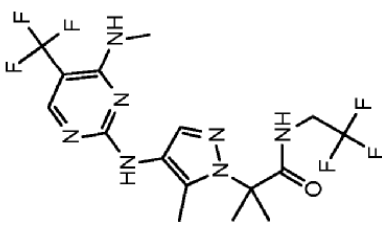
423	<p>N-<i>terc</i>-butil-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida</p>		<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,101 (s, 1H), 8,081-8,143 (m, 2H), 7,025-7,049 (m, 1H), 6,348 (s, 1H), 2,877 (d, J = 4,0, 3H), 2,193 (s, 3H), 1,644 (s, 6H), 1,177 (s, 9H).</p>		0,073
424	<p>2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propanamida</p>				0,0063
425	<p>2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-etil-2-metilpropanamida</p>		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 9,1, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5, 2H), 6,32 (t, J = 9,5, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,94 (d, J = 4,4, 3H).</p>		0,0355

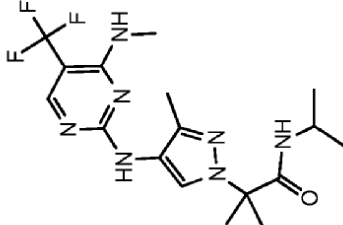
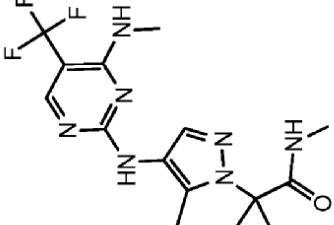
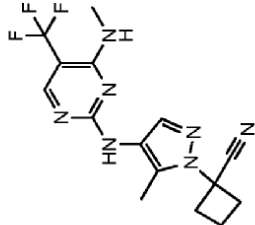
426	N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 7,50-8,10 (m, 2H), 3,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 0,99-1,23 (m, 1H), 0,43-0,47 (m, 2H), 0,19-0,22 (m, 2H).	0,009	
427	N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		RMN ¹ H (500 MHz, MeOD) δ 7,82-8,20 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 0,93-0,94 (m, 1H), 0,39-0,44 (m, 2H), 0,13-0,18 (m, 2H).	0,052	
428	N-etil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarboxamida			398,2	0,024

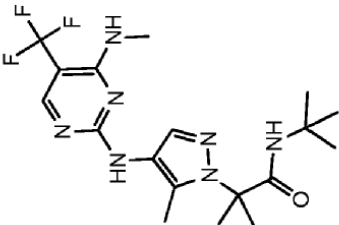
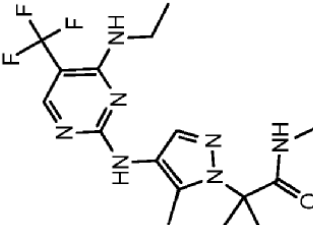
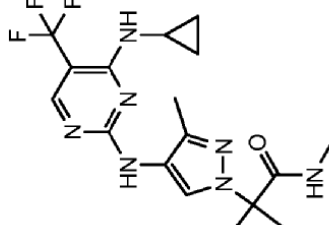
429	N-isopropil-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida				
430	1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo		352,1		
432	N,2-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida		372,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 2,93 (d, 3H), 2,55 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).	0,0184

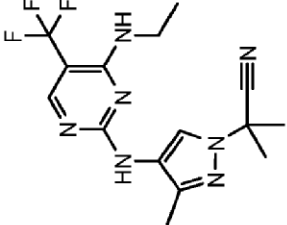
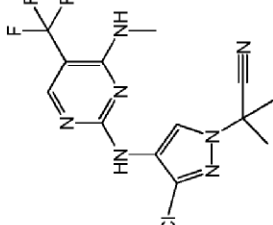
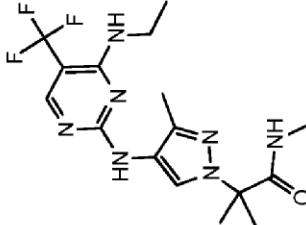
433	1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo		358,1	
434	Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metilpropiónico		0,0122	
435	Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metilpropiónico		0,0355	
436	(S)-N,N-Dimetil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionamida		0,0303	

437	<p>R)-2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo</p>			0,0065
438	<p>2-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-pirazol-1-il]-2-metilpropionitrilo</p>			0,0058
439	<p>(R)-2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo</p>			0,0016
440	<p>N-Etil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>			0,0095

441	<p>N-Etil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>				0,0237
442	<p>Etilamida del ácido 1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclobutanocarboxílico</p>				0,0156
443	<p>2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-isobutiramida</p>				0,0666

444	<p>N-Isopropil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>				0,0246
445	<p>N-Metil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida</p>				0,0926
446	<p>1-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo</p>				0,0024

447	N-terc-Butil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida			0,067
448	2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida			0,0153
449	2-[4-(4-Ciclopropilamin o-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,21 (d, J = 4,1, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,54 (d, J = 4,3, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 0,69 (dd, J = 35,4, 4,3, 4H).</p>	0,0013

451	<p>2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metilpropionitrilo</p>		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,07 (s, 1H), 8,15 (d, J = 26,9, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,1, 3H).</p>		0,0003
452	<p>2-(3-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropionitrilo</p>				
453	<p>2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutramida</p>				0,0092

Ejemplo 454: Ensayo de unión Lanthascreen de LRRK2 *in vitro*

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la actividad de LRRK2, determinando, K_{iapp} , CI_{50} o los valores de inhibición porcentual. En placas proxiplate F negras de 384 pocillos, de pocillos superficiales, se incubaron juntos LRRK2, anticuerpo anti-GST marcado con Eu, indicador de cinasa Alexa Fluor® 236 y compuesto de ensayo.

La unión del "indicador" Alexa Fluor® a una cinasa se detecta por la adición de un anticuerpo anti-GST marcado con Eu. La unión del indicador y el anticuerpo a una cinasa da como resultado un alto grado de FRET, mientras que el desplazamiento del indicador con un inhibidor de cinasa da como resultado una pérdida de FRET.

Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron los siguientes:

15 Condiciones de ensayo finales:

GST-LRRK2 G2019S	10 nM
anticuerpo anti-GST marcado con Eu	2 nM
Indicador de cinasa 236	8,5 nM
Tiempo de reacción de cinasa:	1 hora
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	15 μ l
DMSO	1 %

Materiales:

20 placas proxiplate F de 384 pocillos superficiales negros Perkin Elmer n.º de cat. 6008260

Cinasa: LRRK2 G2019S,	Invitrogen n.º de cat PV4882(LOT 567054A)
anticuerpo anti-GST marcado con Eu	Invitrogen n.º de cat. PV5594
Indicador de cinasa 236 Alexa Fluor®	Invitrogen n.º de cat. PV5592
TRIS-HCl	Sigma n.º de cat T3253
EGTA	Sigma n.º de cat E3889
Brij-35:	Sigma n.º de cat. B4184 (30 % p/v)
DMSO:	Sigma n.º de cat. D8418
MgCl ₂	Sigma n.º de cat. M9272

Tampón de reacción: H₂O/Tris 50 mM, pH 7,4/MgCl₂10 mM /EGTA 1 mM/Brij 35 al 0,01 %

25 Preparación de la placa del compuesto:

Los compuestos de ensayo se diluyen en serie (solución madre 10 mM) a 1:3,16 (20 μ l + 43,2 μ l) en DMSO al 100 %. curva de 12 pt. Se diluye cada concentración a 1:33,3 (3 μ l +97 μ l) en un tampón de reacción. Se introducen 5 μ l en la placa de ensayo. Concentración máxima de ensayo final 100 μ M

30 Preparación total y del blanco:

En un tampón de reacción, se añadieron 5 μ l de DMSO (3 %) a los pocillos totales y del blanco y se añadieron 5 μ l de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM) a los pocillos del blanco. Se añaden 5 μ l de LRRK2 (30 nM)/anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM), se mezcla en los pocillos de compuesto y totales.

35 Procedimiento de ensayo:

40 Se añaden 5 μ l de indicador de cinasa (25,5 nM) a todos los pocillos. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora en un agitador de placa (agitación suave). Se lee el protocolo HTRF en el lector Perkin Elmer EnVision

Manejo de datos:

45 Se calcula la relación: (665/620)*10000. Se restan los valores medios de fondo de todos los puntos de datos. Se calcula el % de control para cada valor de ensayo. Se hace el gráfico del % de control frente a la concentración del

compuesto. Se calcula el valor de K_i (ajuste de curva xfit-ecuación de Morrison). Los resultados se expresaron como una K_i en μM . La ecuación para K_i :

$$Y=V_0*(1-((x+K_i*(1+S/K_m)+Et)/(2*Et)-(((x+K_i*(1+S/K_m)+Et)^2-(4*Et*x))^{0.5})/(2*Et)))$$

5

En la que $Et = 4 \text{ nM}$

k_d (indicador) = $8,5 \text{ nM}$

10 Concentración de indicador (S) = $8,5 \text{ nM}$

Ejemplo 455: Ensayo de LRRK2 *in vitro*

15 Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto en la inhibición de la actividad de LRRK2, determinando, K_{iapp} , CI_{50} o los valores de inhibición porcentual. En una placa de polipropileno, se incubaron juntos LRRK2, sustrato peptídico marcado de forma fluorescente, ATP y compuesto de ensayo. Usando un LabChip 3000 (Caliper Life Sciences), después de la reacción el sustrato se separó por electroforesis capilar en dos grupos: fosforilado o sin fosforilar. Las cantidades relativas de cada uno se cuantificaron mediante la intensidad de fluorescencia. Se determinó la K_i de LRRK2 de acuerdo con la ecuación:

20

$$Y=V_0*(1-((x+K_i*(1+S/K_m)+Et)/(2*Et)-(((x+K_i*(1+S/K_m)+Et)^2-(4*Et*x))^{0.5})/(2*Et))).$$

Los valores de K_i en la tabla 4 y en otras partes en el presente documento se muestran en μM .

25 Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron los siguientes:

Condiciones de ensayo finales:

LRRK2 G2019S en MgCl_2 5 mM:	5,2 nM (Invitrogen lote n.º 567054A)
LRRK2 G2019S en MnCl_2 1 mM:	11 nM (Invitrogen lote n.º 567054A)
LRRK2 de tipo silvestre en MgCl_2 5 mM:	15 nM (Invitrogen lote n.º 500607F)
LRRK2 I2020T en MgCl_2 5 mM:	25 nM (Invitrogen lote n.º 43594)
Sustrato:	1 μM
ATP:	130 μM
Tiempo de reacción de cinasa:	2 horas
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	20 μl

30

ATP^{app} Kms:

G2019S en MgCl_2 5 mM:	130 μM
G2019S en MnCl_2 1 mM:	1 μM
Tipo silvestre en MgCl_2 5 mM:	80 μM
I2020T en MgCl_2 5 mM:	14 μM

Materiales:

Soporte sólido:	Placas de color negro de 384 pocillos de polipropileno y 50 μl de volumen (MatriCal n.º de cat. MP101-1-PP)
Cinasa:	LRRK2 G2019S (Invitrogen n.º de cat. PV4882). LRRK2 de tipo silvestre (Invitrogen n.º de cat. PV4874).
Sustrato:	5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH ₂
Placa de no unión:	placas transparentes de 384 pocillos de polipropileno con fondo en V (Greiner, n.º de cat. 781280).
ATP:	ATP 10 mM (Señalización celular n.º de cat. 9804).
Triton X-100:	Triton X-100.
Brij-35:	Brij-35 (Pierce n.º de cat. 20150).
Reactivo de recubrimiento n.º 3:	Reactivo de recubrimiento n.º 3 (Caliper).
DMSO:	DMSO (Sigma n.º de cat. 34869-100ML).
Tampón de reacción completo:	H_2O /Tris 25 mM, pH 8,0/ MgCl_2 5 mM/DTT 2 mM/Triton X-100 al 0,01%.

Solución de parada: 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/Reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %/EDTA H₂O/HEPES 20 mM.
 Tampón de separación: H₂O/HEPES 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/Reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,1 %/
 Reactivo de recubrimiento n.º 8 1:200/EDTA 10 mM/DMSO al 5 %.

Preparación de la placa del compuesto:

5 Para diluciones en serie, se añadieron 34,6 µl de DMSO a las columnas 3-24. Para los controles de ensayo, se añadieron 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2 de las filas A y P. a, d y 50 µl de G-028831 25 µM (Staurosporina) a las columnas 1 y 2, fila B. Para las muestras: para empezar a 100 µM, se añadieron 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 12,5 µl del compuesto 10 mM; para empezar a 10 µM, se añadieron 78 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 2 µl del compuesto 10 mM; para empezar a 1 µM, se añadió compuesto 25 µM (2 µl del comp. de 10 mM + 798 µl de DMSO) a las columnas vacías 1 y 2. Se usó un instrumento de precisión para realizar diluciones en serie de 1:3,16 ("PLK_BM_serial_halflog").

Preparación de ATP:

15 El ATP se diluyó hasta 282,1 µM en tampón de cinasa completa (la concentración final fue de 130 µM).

Preparación total y del blanco:

20 En el tampón de reacción completa, se diluyó el sustrato hasta 4 µM. Se combinaron volúmenes iguales de tampón de reacción completa y sustrato 4 µM para obtener el blanco. Se combinaron volúmenes iguales de tampón de reacción completa y sustrato 4 µM y se añadió a la solución combinada a concentración final 2X de LRRK2.

Procedimiento de ensayo:

25 A una placa de 50 µl de polipropileno, se le añadieron 5 µl/pocillo de tampón/sustrato manualmente a los pocillos del blanco. Se usó un Biomek FX para empezar la reacción de cinasa ("PLK SAR 23 ATP"). Se añadió lo siguiente a los pocillos apropiados:

2 µl del compuesto + 23 µl de ATP;

30 5 µl/pocillo del compuesto/ATP en placa de ensayo;

5 µl/pocillo de cinasa/sustrato en placa de ensayo;

35 La placa se incubó durante 2 horas en la oscuridad. Se usó Biomek FX para detener la reacción de cinasa ("PLK Stop"), y se añadieron 10 µl/pocillo de la solución de parada a la placa de ensayo. Los resultados se leyeron en el LabChip 3000.

Protocolo de Lab Chip 3000:

40 El LabChip 3000 se ejecutó usando la tarea "LRRK2 CI50" con las siguientes configuraciones de tarea:

Presión:	-9,65 KPa (-1,4 psi)
Tensión aguas abajo:	-500 V
Tensión aguas arriba:	-2350 V
Tiempo de aspiración de tampón después de la muestra:	75 segundos
Tiempo de aspiración de tampón después de la coloración:	75 segundos
Tiempo de retardo final:	200 segundos

Ejemplo 456 Modelo murino de la enfermedad de Parkinson

45 La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y en primates mediante la administración de 1-metil-4-fenil tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica nigroestriatal selectiva que produce una pérdida de marcadores terminales nerviosos de dopamina estriada (DA). Los compuestos de la invención pueden evaluarse para la eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson usando neurodegeneración inducida por MPTP, siguiendo generalmente el protocolo descrito por Saporito *et al.*, J. Pharmacology (1999) Vol. 288, pág. 421-427.

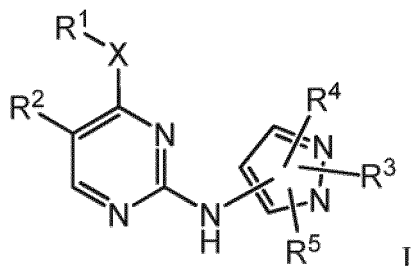
50 En resumen, la MPTP se disuelve en PBS a concentraciones de 2-4 mg/ml, y los ratones (machos C57 que pesan 20-25 g) reciben una inyección subcutánea de 20 a 40 mg/kg. Los compuestos de la invención se solubilizan con hidroxistearato de polietilenglicol y se disuelven en PBS. A los ratones se les administra 10 ml/kg de solución de compuesto por inyección subcutánea de 4 a 6 h antes de la administración de MPTP, y después, diariamente durante 7 días. En el día de la última inyección, los ratones se sacrifican y el mesencéfalo se bloquea y se fija en

paraformaldehído. Los estriados se diseccionan, se pesan y se almacenan a -70 °C.

- 5 Los estriados recogidos de esta manera, se evaluaron para el contenido de dopamina y sus metabolitos de ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, por HPLC con detección electroquímica como se describe por Sonsalla *et al.*, *J.Pharmacol. Exp. Ther.* (1987) Vol. 242, pág. 850-857. Los estriados también pueden evaluarse usando el ensayo de tirosina hidroxilasa de Okunu *et al.*, *Anal Biochem* (1987) Vol. 129, pág. 405-411 midiendo el desprendimiento de ¹⁴CO₂ asociado con la conversión mediada por tirosina hidroxilasa de la tirosina marcada en L-dopa. Los estriados pueden evaluarse adicionalmente usando el ensayo de Monoamina oxidasa-B como se describe por White *et al.*, *Life Sci.* (1984), Volumen 35, pág. 827-833, y controlando la captación de dopamina como se describe por Saporito *et al.*, (1992) Vol. 260, pág. 1400-1409.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

- 10 X es: $-NR^a$; u $-O-$ en donde R^a es hidrógeno;
 R^1 es: alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es: halo; ciano; o halo-alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo
15 C_{1-6} ; ciano-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6}
opcionalmente sustituido una o más veces con R^a ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6}
está opcionalmente sustituida una o más veces con R^b ; cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo, en el que la porción de
cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^b ; heterociclilo opcionalmente sustituido
una o más veces con R^7 ; heterocicil-alquilo C_{1-6} , en el que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida
una o más veces con R^7 ; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ; aril-alquilo C_{1-6} , en el que la
20 porción arilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^8 ; heteroarilo opcionalmente sustituido una o
más veces con R^8 ; heteroaril-alquilo C_{1-6} , en el que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida una o
más veces con R^8 ; o $-Y-C(O)-R^d$;
Y es alqueno C_{2-6} o un enlace;
 R^d es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, di-alquil C_{1-6} -amino, halo-alquil C_{1-6} -amino, di-halo-alquil
25 C_{1-6} -amino, halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alquilsulfonyl
 C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^b , cicloalquil
 C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^b ,
heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 , o heterocicil-alquilo C_{1-6} , en el que la porción
heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ;
30 R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo; ciano; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^b ; cicloalquil
 C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^b ; o $-Y-$
 $C(O)-R^d$;
 R^5 es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
35 cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; oxo; ciano; halo; o $Y-C(O)-R^d$;
cada R^7 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; oxo; alcoxi C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
alquilo C_{1-6} ; ciano; $-Y-C(O)-R^d$; heterociclilo; heterocicil-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo
o cicloalquilsulfonilo C_{3-6} ; y
40 cada R^8 es independientemente: oxo; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; alquil-sulfonilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi
 C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; ciano; heterociclilo; heterocicil-alquilo C_{1-6} ; $-Y-C(O)-R^d$; cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo
 C_{1-6} o cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es: flúor; bromo; cloro; yodo; trifluorometilo; o ciano.

- 45 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R^3 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; hidroxi-
alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^b ; cicloalquil
 C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^b ;
heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ; heterocicil-alquilo C_{1-6} , en el que la porción
heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ; o $-C(O)-R^d$.

50

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 es: alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
alquilo C_{1-6} ; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ; o heterocicil-alquilo C_{1-6} , en el que la
porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 .

- 55 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R^3 es: metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo;
ciclopropilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilo; metanosulfonilo; etilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; sec-butilsulfonilo; morfolin-
4-il-etilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxietilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo; 2-metoxi-propilo;

5 tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahydrofurano-3-ilo; 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidro-2H-piran-3-ilo); fenilo;
 4-(metilsulfonyl)fenilo; 4-ciano-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-clorofenilo; 3,5-difluorofenilo; 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo);
 4-(ciclopropilsulfonyl)fenilo; 2,2,2-trifluoroetil; 2-fluoroetil; difluorometilo; 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1-metil-
 10 ciclopropil-carbonil; 3-metilpiridin-4-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo; piridin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-5-ilo; piridin-2-
 ilmetilo; 1-(piridin-2-il)etilo; ciclopropilsulfonyl; 1-ciano-1-metil-etilo; 2-ciano-etilo; 1-ciano-etilo; 2-ciano-2-metil-
 propilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo; 1-(metilsulfonyl)azetidín-3-ilo; (3-metiloxetan-3-il)metilo; (1S,5S)-8-
 oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-acetil-piperidin-4-ilo; 1-(ciclopropilcarbonil)-piperidin-4-ilo;
 1-metil-piperidin-4-ilo; 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo; 2-oxo-piperidin-5-ilo; 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-
 (oxetan-3-il)azetidín-3-ilo; 1-(ciclopropilcarbonil)-piperidin-4-ilo; 2-metoxiciclopentilo; 3-metoxiciclopentilo; 1-metoxi-2-
 10 metilpropan-2-ilo; tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tioplan-4-ilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-metoxipropan-2-ilo; 1-
 (2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo); 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo; 1-isopropilazetidín-3-ilo; 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo; 1-
 etil-3-fluoropiperidin-4-ilo; 1-metil-pirrolidin-3-ilo; ((2-metoxietil)piperidin-4-ilo); 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo; 2-
 metil-2-morfolino-propilo; 4,4-difluorociclohexilo; morfolin-4-il-carbonilo; dimetilaminocarbonil-metilo; metilamino-
 carbonil-metilo; 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; pirrolidin-1-il-carbonilo; 1-ciano-ciclopropilo; 1-(pirrolidin-1-il-
 15 carbonil)-etilo; 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; 1-(metoxi-carbonil)-etilo; 1-(*terc*-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-
 (2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(etilaminocarbonil)-1-metil-etilo; 1-(ciclo-propilmetilamino-carbonil)-
 1-metil-etilo; 1-(etilamino-carbonil)-ciclobutilo; 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-ciano-ciclobutilo; 2-metoxi-1-
 metil-etilo; 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo; 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo; 1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-ilo;
 20 isopropilsulfonyl; butano-2-sulfonyl; 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo; 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoro-
 piperidin-4-ilo; piridin-3-ilmetilo; 6-metil-piridin-2-ilmetilo; 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo; pirimidin-2-il-metilo; 3-
 fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo; piridazin-
 3-ilmetilo; piperidin-3-ilo; pirazin-2-ilmetilo; 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo; 1-([13]Dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo;
 pirimidin-4-ilmetilo; 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo; 1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 1-metil-1-(5-metil-4H-
 25 [1.2.4]triazol-3-il)-etilo; 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxi-ciclopentilo; dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo; 2-(5-metil-1,3,4-
 oxadiazol-2-il)propan-2-ilo; 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-1,2,4-niazol-3-il)propan-2-ilo; 2-
 (1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 2-(4H-1,2,4-
 triazol-3-il)propan-2-ilo; o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

30 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

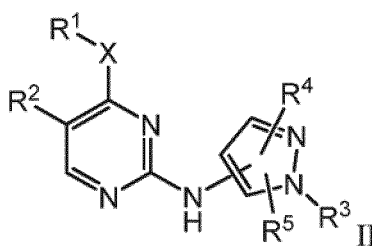
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

35 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ es cloro o metilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆.

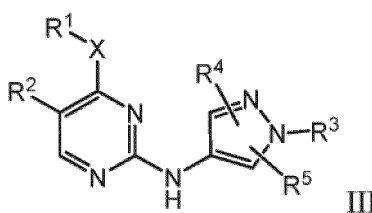
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es hidrógeno o metilo.

40 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dichos compuestos son de fórmula II



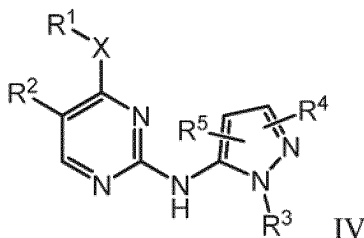
45 y en el que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han enumerado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho compuesto es de fórmula III



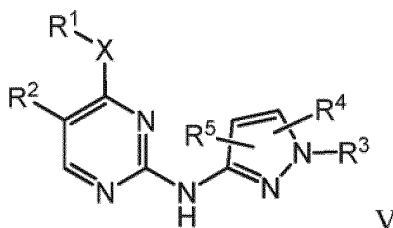
50 y en el que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han enumerado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho compuesto es de fórmula IV



5 y en el que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han enumerado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho compuesto es de fórmula V



10

y en el que X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han enumerado en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

- 15 N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 5-cloro-N²-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidino-2,4-diamina,
 20 N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-5-(trifluorometil)-N²-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 25 N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 5-Cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2-amina,
 30 5-Cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2-amina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2-amina,
 5-Cloro-N-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidino-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 2-Metil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-cloro-pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 35 N²-(1-(2-metoxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 40 5-Cloro-N-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N²-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidino-2,4-diamina,
 5-Cloro-N²-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 45 N²-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N⁴-metilpirimidino-2,4-diamina,
 5-Fluoro-N⁴-metil-N²-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-pirimidino-2,4-diamina,
 5-Fluoro-N⁴-metil-N²-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-pirimidino-2,4-diamina,
 N²-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-5-fluoro-N⁴-metilpirimidino-2,4-diamina,
 N²-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 50 5-Cloro-N-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 N²-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,

5-Cloro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N²-(5-isopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-4-metoxi-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N⁴-metil-N²-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5 5-Cloro-N²-(5-ciclopropil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Metil-N²-(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-Cloro-N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 10 N²-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N²-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-Cloro-N²-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-N-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 15 N²-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 N²-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-cloro-4-metoxi-N-(5-metil-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 N⁴-etil-N²-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 (4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona,
 (4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)(1-metilciclopropil)metanona,
 25 4-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo,
 5-cloro-4-metoxi-N-(3-metil-1-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 5-cloro-N-[1-(ciclopropilsulfonyl)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-4-metoxipirimidin-2-amina,
 5-cloro-N-(1-(ciclopropilsulfonyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina,
 2-(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 30 2-(4-(5-cloro-4-metoxipirinudin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 5-cloro-4-etoxi-N-(5-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 (4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 35 (4-Metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-(1-metanosulfonyl-3-metil-1H-pirazol-4-il)-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[5-metil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina,
 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
 40 4-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
 N²-(5-Metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[5-cloro-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-amina,
 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-amina,
 N²-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N⁴-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 45 N²-[1-(1-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N⁴-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-Bromo-N²-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-yodo-N⁴-metil-pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 50 5-bromo-N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidino-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 5-cloro-N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2,4-diamina,
 2-metil-1-(5-metil-4-(4-(metilainino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 5-cloro-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-metil-N²-(3-metil-1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 60 N⁴-metil-N²-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-etil-N²-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(1-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-etil-N²-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 65 5-bromo-N²-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N⁴-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N⁴-metil-N²-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,

5-bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N4-metil-N2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(metilsulfonil)azetid-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5
 5-cloro-N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 10
 N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 5-bromo-N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 15
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-((1S,5S)-8-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N2-(1-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 20
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 25
 N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-(4-(4-(4-(etilamino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona,
 ciclopropil(4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 ciclopropil(4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 1-(4-(4-(4-(etilamino-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etanona,
 30
 N2-(5-cloro-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-etil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(4-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 40
 4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo,
 4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona,
 5-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-metilpiperidin-2-ona,
 45
 5-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona,
 5-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-2-ona,
 N2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N,N-dimetil-4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamidina,
 4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamidina,
 50
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoniitrilo,
 55
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N,N-dimetil-4-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)benzamidina,
 N2-(1-(ciclopropilmetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 60
 N2-(5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(ciclopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65
 2-metil-1-(4-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)propan-1-
 ona,

N4-etil-N2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 5 N4-metil-N2-(5-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 1-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-
 ona,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)azetidid-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 10 ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 ciclopropil(4-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)metanona,
 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 N4-etil-N2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)ppimidin-2,4-diamina,
 (S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 15 (S)-N2-(1-(2-metoxipropil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)Pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N2-(1-(2-metoxipropil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(3-metoxiciclopentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 20 N4-metil-N2-(1-metil-5-(metilamino)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopian-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 2-metil-1-(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol,
 25 N2-(1-(3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N2-(1-(1-metoxipropan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-(3-*terc*-butil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidid-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 30 (R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N2-(1-(1-metoxipropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidino-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(5-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 35 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-metilpicridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 40 N2-(1-(1-isopropilazetidid-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonitrilo,
 N4-etil-N2-(1-(isopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(isopropilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(isopropilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 45 N2-(1-(sec-butilsulfonil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(sec-butilsulfonil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 N2-(1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 50 N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 55 N2-(5-ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-N4-metil-N2-(3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 1-(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 60 1-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 1-(3-ciclopropil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol,
 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N,2-dimetilpropanamida,
 N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 65 (R)-N4-metil-N2-(5-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-cloro-1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,

N2-(5-cloro-1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-etil-N2-(1-(etilsulfonil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-metil-2-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
5 N2-(1-(1-etil-3-fluoropiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-(5-(dimetilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-ol,
N2-(1-(etilsulfonil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
2-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propan-2-ol,
10 N2-[1-(2-Metoxi-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(2-Metoxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-[3-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N2-(1-difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
15 5-Bromo-N2-(1-difluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N2-[1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N4-metil-N2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
5-Bromo-N2-[1-(4-cloro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-pirimidin-2,4-diamina,
20 N2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
5-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-2-ona,
4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N,N-dimetil-benzamida,
N2-[1-(4-Ciclopropanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-benzonitrilo,
25 N4-Etil-N2-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
1-(4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona,
1-(4-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona,
N4-Metil-N2-[3-metil-1-(3-metil-piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(R)-2-Metoxi-propil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
30 N2-[1-(2,6-Dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(1,1-dioxotian-4-il)-3-metil-pirazol-4-il]-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(R)-2-Metoxi-1-metil-etil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(S)-2-Metoxi-1-metil-etil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-[3-metil-1-(S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
35 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(S)-1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(1-Isopropil-azetid-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[5-metil-1-(propano-2-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-(5-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-(3-Ciclobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
40 N4-Etil-N2-[1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-il]-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
45 N2-(14-Etanosulfonil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-[5-metil-1-(2-metil-2-morfolin-4-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-(1-Ciclopropanosulfonil-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
50 (5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il)-[1-[1-(2-fluoro-etil)-piperidin-4-il]-5-metil-1H-pirazol-4-il]-amina,
N4-Metil-N2-[3-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[1-(2-metoxi-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[1-(2-metoxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
55 1-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-il-etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
1-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2-metil-propan-2-ol,
2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,
60 N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N2-[5-Cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[5-metil-1-(S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Etil-N2-[3-metil-1-(S)-1-oxetan-3-il-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
65 N4-Metil-N2-(5-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
N4-Metil-N2-(3-metil-1-piridazin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,

N4-Etil-N2-[5-metil-1-((S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-[3-metil-1-[(S)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 3-[5-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 5 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirazin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 3-[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 10 N4-Etil-N2-[1-(3-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 3-Metil-1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol,
 3-Metil-1-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-butan-2-ol,
 N2-[1-(1-[13]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-Pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-(5-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 15 N4-Metil-N2-[5-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Metil-N2-[3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 3-[3-Cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-2,2-dimetil-propionitrilo,
 N4-Etil-N2-(3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-[1-(1-[13]Dioxolan-2-ilmetil-pirrolidin-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-N4-etil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 20 N4-Metil-N2-(3-metil-1-pirimidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(5-Fluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 N4-Etil-N2-(3-metil-1-[1-metil-1-(5-metil-4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-Metil-N2-(3-metil-1-[1-metil-1-(4H-[1.2.4]triazol-3-il)-etil]-1H-pirazol-4-il)-5-trifluorometil-Pirimidin-2,4-diamina,
 25 N4-Etil-N2-[1-(3-fluoro-piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-5-trifluorometil-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol,
 2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclopentanol,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 30 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 35 diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-metil-N2-(5-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 40 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N4-etil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil) pirimidin-2,4-diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 diamina,
 N4-metil-N2-(3-metil-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-
 45 diamina,
 N2-(1',5-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1',3-dimetil-1'H-1,4'-bipirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 N2-(1-(2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina,
 2-(1,5-Dimetil-1H-Pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 50 2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(3-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 55 2-(5-metil-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 60 2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(14-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 65 2-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-(3,5-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,

- 2-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-(4-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-(etilamino)-2-(5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 5 4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-(etilamino)-2-(3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metoxipirimidin-5-carbonitrilo,
 10 2-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1-Difluorometil-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 15 2-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-Metilamino-2-(3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-Metilamino-2-(5-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
 4-Metilamino-2-(3-metil-1-oxetan-3-il-1H-pirazol-4-ilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-[1-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 20 2-[1-(4,4-Difluoro-ciclohexil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo,
 (5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-il)(morfolino)metanona,
 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
 N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
 25 N-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
 N-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)acetamida,
 N,N,2-trimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-
 ona,
 30 2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
 (R)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
 (R)-N,N-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 (S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
 35 3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
 2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
 2-(3-etil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 40 (R)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
 (R)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 (S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona,
 (S)-N,N-dimetil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 (S)-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 45 (S)-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 2-(4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 2-(3-ciclopropil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo,
 2,2-dimetil-3-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 50 2,2-dimetil-3-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo,
 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
 N-terc-butil-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,2,2-
 trifluoroetil)propanamida,
 55 2-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-N-etil-2-metilpropanamida,
 N(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-
 il)propanamida,
 N(ciclopropilmetil)-2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-3-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-
 il)propanamida,
 60 N-etil-1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutano-carboxamida,
 N-isopropil-2-metil-2-(5-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 1-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo,
 N,2-dimetil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanamida,
 1-(5-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)ciclopropanocarbonitrilo,
 65 Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propiónico,
 Éster metílico del ácido 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propiónico,

- (S)-N,N-Dimetil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionamida,
 R)-2-[3-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo,
 2-[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-pirazol-1-il]-2-metil-propionitrilo,
 (R)-2-[5-Metil-4-[4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-propionitrilo,
 5 N-Etil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 N-Etil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 Etilamida del ácido 1-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-
 ciclobutanocarboxílico,
 2-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-N-(2,2,2- trifluoro-etil)-iso-butiramida,
 10 N-Isopropil-2-[3-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 N-Metil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 1-[5-Metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-ciclobutanocarbonitrilo,
 N-*terc*-Butil-2-[5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-pirazol-1-il]-isobutiramida,
 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,
 15 2-[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,
 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-2-metil-propionitrilo,
 2-(3-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo, y
 2-[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-isobutiramida,
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
16. El compuesto de la reivindicación 1, que es N2-[5-cloro-1-(3-fluoro-1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N4-
 metil-5-trifluorometilpirimidin-2,4-diamina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-metil-2-(3-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-
 ilamino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 para su uso como un medicamento.
- 30 19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.
20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de
 35 Parkinson.
21. Una composición que comprende:
- 40 (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 (b) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.