

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 494**

51 Int. Cl.:

C07D 213/85	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)		
A61K 31/443	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4433	(2006.01)	A61K 31/5383	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/553	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	A61K 31/554	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2019** **PCT/JP2019/013531**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19189555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2019** **E 19774394 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024** **EP 3782986**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

29.03.2018 JP 2018063740

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

06.11.2024

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

ONO, KOJI;
ITO, MASAHIRO;
TANAKA, TOSHIO;
ASANO, MORITERU;
HIRAYAMA, TAKAHARU;
FUJIMOTO, JUN;
SAKAUCHI, NOBUKI;
HIRATA, YASUHIRO;
TOITA, AKINORI;
MORISHITA, NAO;
KOKUBO, HIRONORI;
IMAEDA, YASUHIRO;
MAEZAKI, HIRONOBU;
CARY, DOUGLAS ROBERT;
MIZOJIRI, RYO;
CHO, NOBUO;
BANNO, HIROSHI;
TOKUHARA, HIDEKAZU y

ES 2 985 494 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 494**

72 Inventor/es:

ARIKAWA, YASUYOSHI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 985 494 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

Compuesto heterocíclico

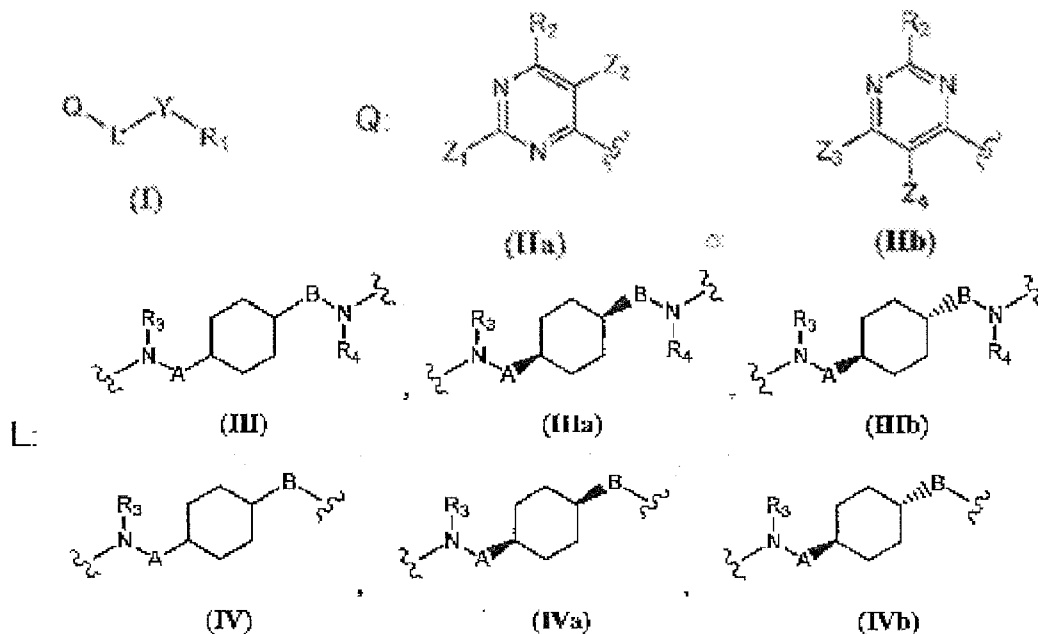
[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que puede tener una acción inhibidora de la quinasa 12 dependiente de ciclina (CDK12), y se espera que sea útil como fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer y similares.

(Antecedentes de la invención)

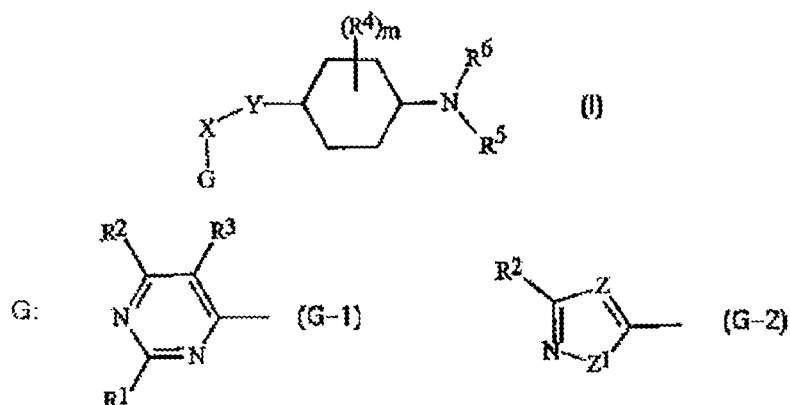
La quinasa dependiente de ciclina 12 (CDK12) es una serina/treonina quinasa que pertenece a la familia de CDK. Se convierte en una sustancia activa uniéndose a la Ciclina K y transmite señales aguas abajo. El proceso de copia de la información genética del ADN al ARN mensajero (ARNm) se denomina "transcripción". Se considera que la CDK12 está implicada principalmente en esta reacción de transcripción y regula los niveles de expresión de diversos genes (documento no relacionado con patentes 1). CDK12 extiende la reacción de transcripción del ARNm fosforilando la segunda serina (Ser2) en la región C-terminal de la ARN polimerasa II (documento no relacionado con patentes 2). En particular, se considera que CDK12 está implicada en la reacción de elongación de la transcripción de genes con una longitud génica larga, y afecta a la expresión de genes BRCA1, ATM, FANCD2 y similares (documento no relacionado con patentes 3). Todos estos genes son un grupo de genes implicados en la respuesta al daño del ADN (DDR), y están principalmente implicados en el mantenimiento de la estabilidad del ADN genómico a través del mecanismo de reparación del ADN. La inhibición de CDK12 disminuye la expresión de genes relacionados con DDR, que a su vez suprime la reacción de reparación del ADN. De ahí se considera que el ADN dañado de las células cancerosas no puede repararse, y el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas pueden suprimirse. En particular, se ha demostrado que la inhibición tanto de PARP implicada en la reparación del ADN como de CDK12 suprime completamente la reacción de reparación del ADN e induce la muerte celular en células cancerosas mediante una acción letal sintética (documento no relacionado con patentes 4). De lo anterior, la acción de inhibición de CDK12 es extremadamente útil para la profilaxis y el tratamiento del cáncer.

El documento de patente 1 describe los siguientes compuestos como compuestos que tienen una acción antagónica del receptor de MCH y son útiles para tratar la ansiedad, depresión, esquizofrenia, obesidad y similares.



en donde cada símbolo se define en el documento.

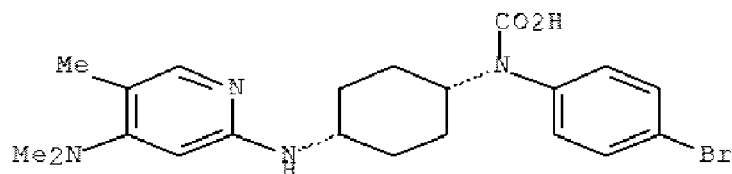
El documento de patente 2 divulga los siguientes compuestos como compuestos útiles como artropodocidas, fungicidas y similares.



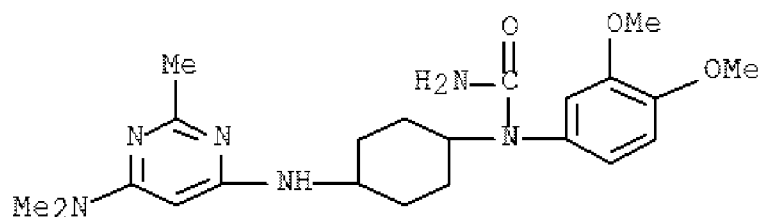
en donde cada símbolo se define en el documento.

El documento no relacionado con patentes 5 divulga el siguiente compuesto.

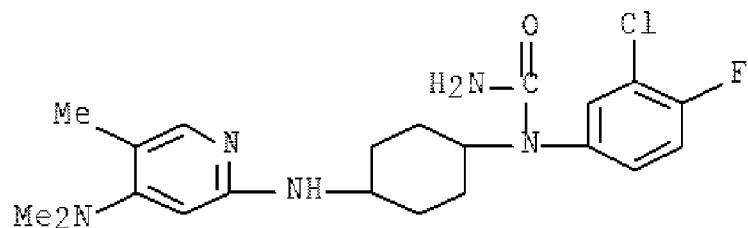
5



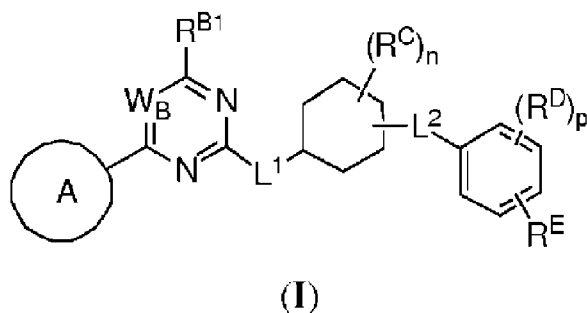
El documento no relacionado con patentes 6 divulga el siguiente compuesto.



El documento no relacionado con patentes 7 divulga el siguiente compuesto.

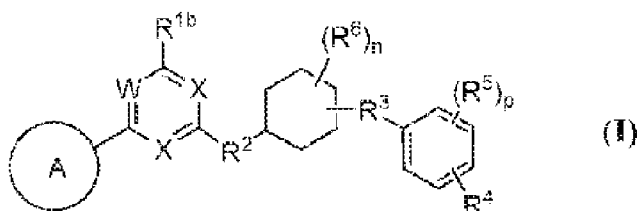


- 10 El documento de patente 3 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora de CDK7 (también capaz de inhibir selectivamente CDK7, CDK12 y/o CDK13) y útil para tratar el cáncer, las enfermedades inflamatorias y similares.



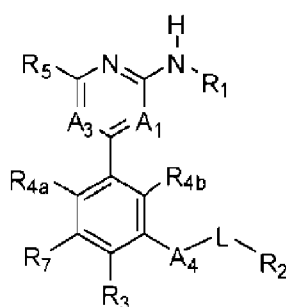
en donde cada símbolo se define en el documento.

El documento de patente 4 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora de CDK7 (también capaz de inhibir selectivamente CDK7, CDK12 y/o CDK13) y útil para tratar el cáncer, las enfermedades inflamatorias y similares.



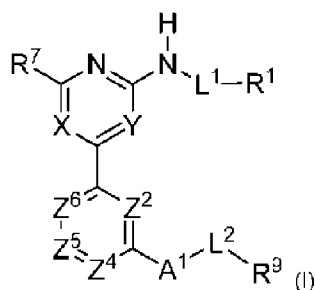
5 en donde cada símbolo se define en el documento.

El documento de patente 5 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora de CDK9 (CDK1-9) y útil para tratar el cáncer, la inflamación, el VIH y similares.



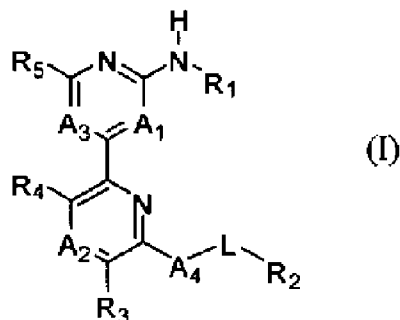
en donde cada símbolo se define en el documento.

10 El documento de patente 6 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora de CDK9 (CDK1-9) y útil para tratar el cáncer y similares.



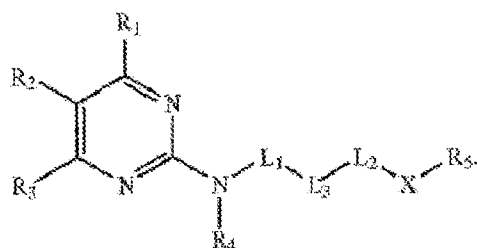
en donde cada símbolo se define en el documento.

15 El documento de patente 7 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora de CDK9 (CDK1-9) y útil para tratar el cáncer, la inflamación, el VIH y similares.



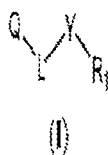
en donde cada símbolo se define en el documento.

El documento de patente 8 divulga el siguiente compuesto como un compuesto que tiene una acción inhibidora del receptor de quimiocina CXCR3, CXCR4 y útil para tratar el cáncer, la inflamación y similares.

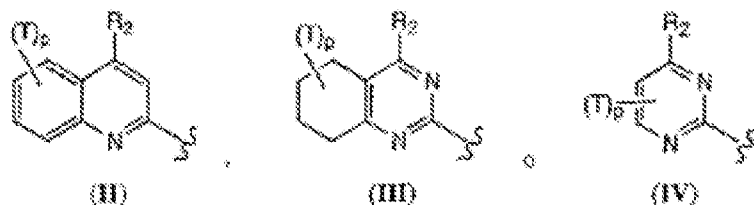


en donde cada símbolo se define en el documento.

El documento de patente 9 divulga los siguientes compuestos

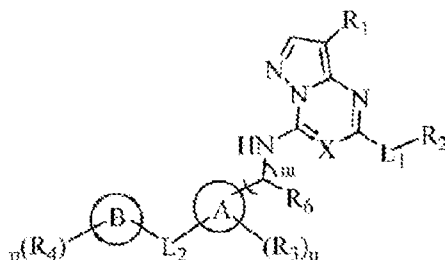


5 en donde Q es:

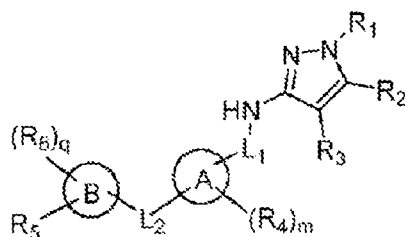


10 cardiovascular, hipertensión, dislipidemia, infarto de miocardio, trastornos de la alimentación por exceso incluyendo bulimia, anorexia, trastornos mentales incluyendo depresión maníaca, esquizofrenia, delirio, demencia, estrés, trastornos cognitivos, trastorno por déficit de atención, trastornos por abuso de sustancias y discinesias incluyendo enfermedad de Parkinson, epilepsia y adicción.

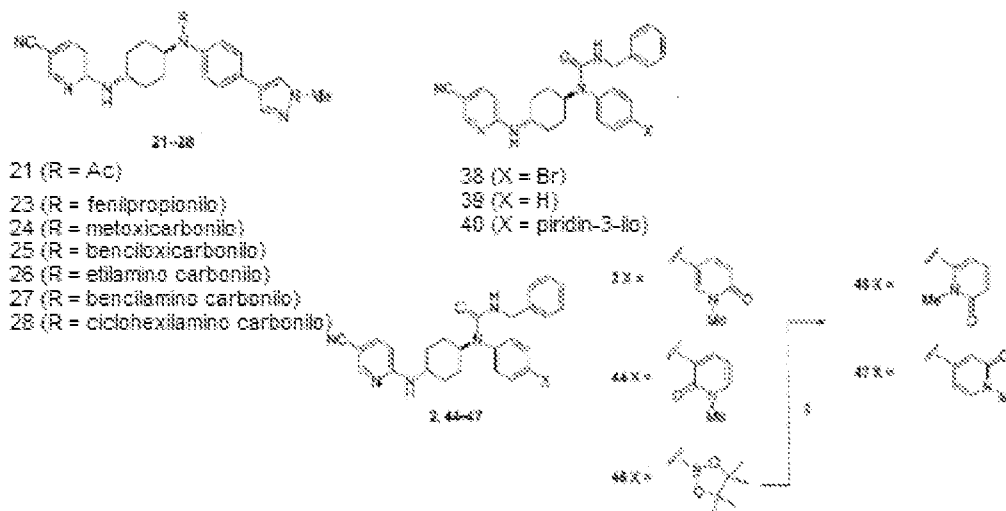
15 del siguiente compuesto, que son terapéuticamente útiles, particularmente como inhibidores de CDK transcripcionales selectivos que incluyen CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 y CDK18, más particularmente inhibidores de CDK7 transcripcionales en donde X, el anillo A, el anillo B, L1, L2, R1, R2, R3, R4, R6, m, n y p tienen los significados dados en la memoria descriptiva y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos asociados con CDK transcripcionales selectivas en un mamífero.



20 El documento de patente 11 divulga compuestos que inhiben la actividad de quinasas dependientes de ciclina (CDK) transcripcionales selectivas que incluyen CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 y CDK18, más particularmente quinasas-7 dependiente de ciclina (CDK7) transcripcional.



El documento no relacionado con patentes 8 divulga los siguientes compuestos como inhibidores selectivos de la quinasa de dependencia de ciclina 12 (CDK12).



5 [Lista de documentos]

[Documentos de patente]

documento de patente 1: JP2007091649A

documento de patente 2: WO 99/31072

documento de patente 3: WO 2015/058140A1

10 documento de patente 4: WO 2016/058544A1

documento de patente 5: WO 2012/066065A1

documento de patente 6: WO 2012/101065A2

documento de patente 7: WO 2011/012661A1

documento de patente 8: US2009/0143302A1

15 documento de patente 9: EP 1464335A1

documento de patente 10: WO 2016/142855A1

documento de patente 11: WO 2016/193939A1

[Documentos no relacionados con patentes]

Documento no relacionado con patentes 1: Bartkowiak B. et al., Genes Dev., 2010, 24, 2303-2316

20 Documento no relacionado con patentes 2: Ekumi KM. et al., Nucleic Acids Res., 2015, 43, 2575-2589

Documento no relacionado con patentes 3: Blazek D. et al., Genes Dev., 2011, 25, 2158-2172

Documento no relacionado con patentes 4: Bajrami I. et al., Cancer Res., 2014, 74, 287-297

Documento no relacionado con patentes 5: REGISTRO RN 1348645-64-6

Documento no relacionado con patentes 6: REGISTRO RN 1026673-82-4

Documento no relacionado con patentes 7: REGISTRO RN 1026426 a 87 a 8

Documento no relacionado con patentes 8: Ito M. et al., J. Med. Chem., 2018, 61, 7710-7728

[Compendio de la invención]

5 [Problema técnico]

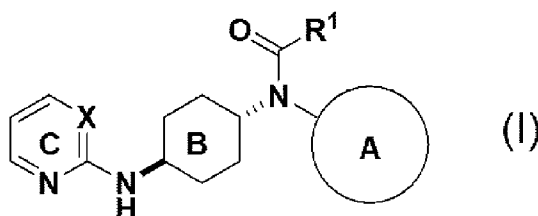
La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo compuesto que puede tener una acción inhibidora de CDK12, y se espera que sea útil como fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer y similares, y un medicamento que lo contiene.

[Solución al problema]

10 Los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos en un intento por resolver los problemas mencionados anteriormente y han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) puede tener una acción inhibidora de CDK12, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Es decir, la presente invención se describe a continuación.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

X es CH o N;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o -NR²R³;

20 R² es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

R³ es un sustituyente;

el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo B es un anillo de ciclohexano opcionalmente sustituido adicionalmente;

25 el anillo C es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

o una sal del mismo (a veces abreviado como "compuesto (I)" en la presente memoria descriptiva).

[2] El compuesto de [1], en donde el anillo C es un anillo de piridina opcionalmente sustituido adicionalmente (es decir, X es CH).

30 [3] El compuesto de [1], en donde el anillo C es un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido adicionalmente (es decir, X es N).

[4] El compuesto de [3], en donde el anillo A es un C opcionalmente sustituido adicionalmente₆₋₁₄ anillo hidrocarbonado aromático.

[5] El compuesto de [3], en donde el anillo A es un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente.

35 [6] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico

aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura de anillo espiro) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura de anillo espiro) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

[7] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄, o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄, R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, y (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆, o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ y (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (5) un grupo alqueno C₂-C₆, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ y (d) un grupo carbamoilo, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆, (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁-C₆, (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆, y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆, (e) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (f) un grupo carbamoilo, (g) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino y (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura de anillo espiro) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (c) un grupo alcoxi C₁-C₆, (d) un grupo amino, (e) un grupo carboxi, (f) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, (g) un grupo carbamoilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente;

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (e) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino, (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino, (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ y (xii) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura de anillo espiro), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (d) un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo, (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura de anillo espiro) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (l) un dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura de anillo espiro) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y un grupo carbamoilo, (f) un grupo alcoxi C₁-C₆, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo e (i) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros.

[8] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆;

5 el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

El anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxil y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo.

20 [9] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido y R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido o (iii) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido];

40 el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxil, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxil, (10) un grupo carbamilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

50 El anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

[10] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo amino, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄, (e) un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₄ o (4) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo amino, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆, (e) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, o (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ y (c) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (4) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxi, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente;

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (e) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino, (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino, (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (d) un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo, (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo

oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (l) un grupo dimetil (óxido) -λ⁶-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y un grupo carbamoilo, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆, (h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y (j) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros.

[11] El compuesto de [1], en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo arilo C₆-C₁₄, (d) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ y (c) un grupo alcoxi C₁-C₆;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo.

[12] Un medicamento que comprende el compuesto de [1] o una sal del mismo.

[13] El medicamento de [12], para su uso como inhibidor de CDK12.

[14] El medicamento de [12], para su uso como un fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer.

[Efectos ventajosos de la invención]

El compuesto de la presente invención puede tener una acción inhibidora de CDK12, y puede ser útil como medicamento tal como un fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer y similares.

[Breve descripción de los dibujos]

La Fig. 1 muestra la unión de AT-7519 marcado con BODIPY-FL a la proteína CDK12/CycK por TR-FRET. Los círculos negros y blancos muestran señales de TR-FRET en ausencia y presencia de AT-7519 2 μ M, respectivamente.

(Descripción detallada de la invención)

- 5 La definición de cada sustituyente utilizado en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁-C₆" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁-C₁₂" incluyen heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo además del "Grupo alquilo C₁-C₆" mencionado anteriormente.

- 15 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

- 20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alqueno C₂-C₆" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquino C₂-C₆" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

- 25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,2,1]octilo y adamantilo.

- 30 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalqueno C₃-C₁₀" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

- 35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo arilo C₆-C₁₄" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquilo C₇-C₁₆" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁-C₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)oxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)tio" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil(C₁-C₆)tio que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5 átomos de halógeno. Los

ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, se describen ejemplos del "grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, se describen ejemplos del "grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" (incluyendo "grupo hidrocarbonado" o "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalqueno C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄ y un grupo aralquilo C₇-C₁₆.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarbonado que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A.

[Grupo sustituyente A]

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,
- (3) un grupo ciano,
- (4) un grupo oxo,

- (5) un grupo hidroxilo,
- (6) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente halogenado,
- (7) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi, naftoxi),
- (8) un grupo aralquil(C₇-C₁₆)oxi (p. ej., benciloxi),
- 5 (9) un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiloxi),
- (10) un grupo heterociclioxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfoliniloxi, piperidiniloxi),
- (11) un grupo alquil(C₁-C₆)carboniloxi (p. ej., acetoxi, propanoiloxi),
- (12) un grupo aril(C₆-C₁₄)carboniloxi (p. ej., benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),
- 10 (13) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carboniloxi (p. ej., metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
- (14) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)carbamoiloxi (p. ej., metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
- (15) un grupo aril(C₆-C₁₄)carbamoiloxi (p. ej., fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
- (16) un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotiniloxi),
- 15 (17) un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),
- (18) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfoniloxi opcionalmente halogenado (p. ej., metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
- (19) un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfoniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
- 20 (20) un grupo alquil(C₁-C₆)tio opcionalmente halogenado,
- (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
- (22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
- (23) un grupo formilo,
- (24) un grupo carboxi,
- 25 (25) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente halogenado,
- (26) un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo,
- (27) un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
- (28) un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo,
- 30 (30) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxicarbonilo (p. ej., feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
- (31) un grupo aralquil(C₇-C₁₆)oxicarbonilo (p. ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
- (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo,
- 35 (35) un grupo aril(C₆-C₁₄)carbamoilo (p. ej., fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- (37) un grupo heterociclicarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo opcionalmente halogenado,

- (39) un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo,
- (40) un grupo heterocíclicilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- (41) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfinilo (p. ej., fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- 5 (43) un grupo heterocíclicilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- (46) un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)amino (p. ej., fenilamino),
- 10 (47) un grupo heterocíclicilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilamino),
- (48) un grupo aralquil(C₇-C₁₆)amino (p. ej., bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- (50) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., N-acetil-N-metilamino),
- 15 (52) un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilamino (p. ej., fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terc-butoxycarbonilamino),
- (54) un grupo aralquil(C₇-C₁₆)oxycarbonilamino (p. ej., benciloxycarbonilamino),
- (55) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- 20 (56) un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilamino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente halogenado,
- (58) un grupo alquenilo C₂-C₆,
- (59) un grupo alquinilo C₂-C₆,
- 25 (60) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀,
- (61) un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀ y
- (62) un grupo arilo C₆-C₁₄.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y 8- Grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos condensados de 14 miembros (preferiblemente bi- o tricíclicos) tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo,

benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, fuopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, fuopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, carbazolilo, p-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y 9- Grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos condensados de 14 miembros (preferiblemente bi o tricíclicos) tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizino, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahydrophenothiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-p-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2,2,1]heptanilo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo del anillo.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfona, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburosulfonilo, un grupo heterocicliisulfonilo, un grupo hidrocarburosulfonilo y un grupo heterocicliisulfonilo.

En este caso, el grupo hidrocarburosulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarbonado, el grupo heterocicliisulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburosulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarbonado y el grupo heterocicliisulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico.

Los ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alquenil(C₂-C₆)carbonilo (p. ej., crotonoilo), un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo (p. ej., ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil(C₃-C₁₀)carbonilo (p. ej., 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterocicliisulfonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicliisulfonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxycarbonilo (p. ej., feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquil(C₇-C₁₆)oxycarbonilo (p. ej., benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, un grupo mono- o dialquenil(C₂-C₆)carbamoilo (p. ej., dialilcarbamoilo), un grupo mono- o dicicloalquil(C₃-C₁₀)carbamoilo (p. ej., ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)carbamoilo (p. ej., fenilcarbamoilo), un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, un grupo heterocicliisulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o dialquil(C₁-C₆)tiocarbamoilo (p. ej.,

metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil(C₂-C₆)tiocarbamoilo (p. ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil(C₃-C₁₀)tiocarbamoilo (p. ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)tiocarbamoilo (p. ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)tiocarbamoilo (p. ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterociciltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfinilo (p. ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo, un grupo fosfona y un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)fosfona (p. ej., dimetilfosfona, dietilfosfona, diisopropilfosfona, dibutilfosfona).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, un mono o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquil(C₁-C₆)amino opcionalmente halogenado (p. ej., metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o di-alquenil(C₂-C₆)amino (p. ej., dialilamino), un grupo mono o di-cicloalquil(C₃-C₁₀)amino (p. ej., ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-aril(C₆-C₁₄)amino (p. ej., fenilamino), un grupo mono- o di-aralquil(C₇-C₁₆)amino (p. ej., bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)carbonilamino opcionalmente halogenado (p. ej., acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril(C₆-C₁₄)carbonilamino (p. ej., benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil(C₇-C₁₆)carbonilamino (p. ej., bencilcarbonilamino), un grupo mono o di-heterocicilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o di-heterocicilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o di-alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterocicilamino aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o di-alquil(C₁-C₆)carbamoil)amino (p. ej., metilcarbamoilamino), un grupo (mono o di-aralquil(C₇-C₁₆)carbamoil)amino (p. ej., bencilcarbamoilamino), un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilamino (p. ej., fenilsulfonilamino), a grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆) carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-metilamino) y un grupo alquil(C₁-C₆)aril(C₆-C₁₄)carbonil)amino (p. ej., N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo y un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 seleccionados del grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, un grupo mono- o dialquenil(C₂-C₆)carbamoilo (p. ej., dialilcarbamoilo), un grupo mono- o dicicloalquil(C₃-C₁₀)carbamoilo (p. ej., ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)carbamoilo (p. ej., fenilcarbamoilo), un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)carbonilcarbamoilo (p. ej., acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o di-aril(C₆-C₁₄)carbonilcarbamoilo (p. ej., benzoilcarbamoilo) y un grupo heterocicilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterocicilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterocicilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo y un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)tiocarbamoilo (p. ej., metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquenil(C₂-C₆)tiocarbamoilo (p. ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil(C₃-C₁₀)tiocarbamoilo (p. ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)tiocarbamoilo (p. ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)tiocarbamoilo (p. ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)carboniltiocarbamoilo (p. ej., acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril(C₆-C₁₄)carbonil-

tiocarbamoilo (p. ej., benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterocicliiltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo y un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)sulfamoilo (p. ej., metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o dialquenoil(C₂-C₆)sulfamoilo (p. ej., dialilsulfamoilo), un grupo mono o diciticloalquil(C₃-C₁₀)sulfamoilo (p. ej., ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o diaril(C₆-C₁₄)sulfamoilo (p. ej., fenilsulfamoilo), un grupo mono- o diaralquil(C₇-C₁₆)sulfamoilo (p. ej., bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbonilsulfamoilo (p. ej., acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o diaril(C₆-C₁₄)carbonilsulfamoilo (p. ej., benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclicsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo, un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)carbamoilo, un grupo mono o diaralquil(C₇-C₁₆)carbamoilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquenoil(C₂-C₆)oxi (p. ej., aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)oxi (p. ej., ciclohexiloxi), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquil(C₇-C₁₆)oxi (p. ej., benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil(C₁-C₆)carboniloxi (p. ej., acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril(C₆-C₁₄)carboniloxi (p. ej., benzoiloxi), un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carboniloxi (p. ej., bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., nicotiniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carboniloxi (p. ej., terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliciloxi aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil(C₁-C₆)carbamoiloxi (p. ej., metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil(C₇-C₁₆)carbamoiloxi (p. ej., bencilcarbamoiloxi), un grupo alquil(C₁-C₆)sulfoniloxi (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfoniloxi (p. ej., fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aralquilo C₇-C₁₆, un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, un grupo aril(C₆-C₁₄)carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente A" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo alquenoil(C₂-C₆)tio (p. ej., aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)tio (p. ej., ciclohexiltio), un grupo aril(C₆-C₁₄)tio (p. ej., feniltio, naftiltio), un grupo aralquil(C₇-C₁₆)tio (p. ej., benciltio, fenetiltio), un grupo alquil(C₁-C₆)carboniltio (p. ej., acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltilio), un grupo aril(C₆-C₁₄)carboniltio (p. ej., benzoiltio), un grupo heterocicliiltio aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridiltio) y un grupo tio halogenado (p. ej., pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquenoilo C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄ y un grupo aralquilo C₇-C₁₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A".

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo trialquil(C₁-C₆)sililo (p. ej., trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄, cicloalcano C₃-C₁₀ y cicloalqueno C₃-C₁₀.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalcano C₃-C₁₀" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "cicloalqueno C₃-C₁₀" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

10 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos aromáticos policíclicos condensados de 8 a 14 miembros (preferiblemente bi o tricíclicos) tales como benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, fupiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopiridina, imidazopirimidina, tienopirimidina, fupirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, p-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxatiina y similares.

20 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepano, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares; y

30 heterociclos no aromáticos policíclicos condensados de 9 a 14 miembros (preferiblemente bi o tricíclicos) tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotixanteno, octahidroisoquinolina y similares.

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un "heterociclo" que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo del anillo.

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" incluyen el "anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄" y el heterociclo aromático mencionados anteriormente. Como sustituyente del mismo, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

45 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" incluyen el "heterociclo aromático" mencionado anteriormente que es de 6 miembros y contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constitutivo. Como sustituyente del mismo, se puede mencionar el "sustituyente" mencionado anteriormente.

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica a continuación.

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o -NR²R³; R² es un átomo de hidrógeno o un sustituyente; y R³ es un sustituyente.

50 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido" para R¹ incluye un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido.

55 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido" para R¹ incluye un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" para R¹ Incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidinilo, tetrahidropiranilo). En cuando al "sustituyente" del mismo, se puede mencionar un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido.

Los ejemplos del "sustituyente" para R² incluyen un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido.

- 5 Los ejemplos del "sustituyente" para R³ incluyen un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, neopentilo) opcionalmente sustituido y un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido.

R¹ es preferiblemente (1)

- 10 un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidinilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido.

R¹ es más preferiblemente,

- 25 (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidinilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo), (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino), (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo) y (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo)].

- 40 R¹ es preferiblemente adicionalmente,

- 45 (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo)].

El anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente.

- 50 Los ejemplos del "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A incluyen un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) y un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina).

- 55 El "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2) sustituyentes en la posición o posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente.

En una realización de la presente invención, el "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A está preferiblemente sustituido adicionalmente con un sustituyente en la posición 3 o la posición 4 con la posición unida al átomo de nitrógeno sustituido con R¹CO como la posición 1.

El sustituyente del "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A es preferiblemente (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo) opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropirranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) o (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo).

El sustituyente del "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A es más preferiblemente,

(1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo), (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (d) un grupo carbamoilo, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (f) un grupo carbamoilo, (g) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino) y (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropirranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) o (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (d) un grupo amino, (e) un grupo carboxi, (f) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (g) un grupo carbamoilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo).

El sustituyente del "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo A es adicionalmente preferiblemente,

un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi).

El anillo A es preferiblemente

un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo) opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropirranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo,

tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo).

El anillo A es más preferiblemente,

un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo), (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (d) un grupo carbamoilo, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (f) un grupo carbamoilo, (g) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino) y (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (d) un grupo amino, (e) un grupo carboxi, (f) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), (g) un grupo carbamoilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo).

El anillo A es adicionalmente preferiblemente,

un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi).

El anillo B es un anillo de ciclohexano opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "anillo de ciclohexano" del "anillo de ciclohexano opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo B está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2) sustituyentes en una o varias posiciones sustituibles. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente.

El anillo B es preferiblemente un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente.

X es CH o N, y el anillo C es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente.

El "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH), o un anillo de pirimidina (es decir, X es N).

El "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes en una o varias posiciones sustituibles (cuando X es CH, el CH no está sustituido). Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen el "sustituyente" mencionado anteriormente.

En una realización de la presente invención, el "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C está preferiblemente sustituido adicionalmente con uno o varios sustituyentes en la posición 4 y/o la posición 5, más preferiblemente tanto en la posición 4 como en la posición 5.

- 5 El sustituyente del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C es preferiblemente

(1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi), (7) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, tiazepanilo, pirrolidinilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotriazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazino, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolindinilo, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, hexahidropirrolilo, octahidropirrolpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]deceno, oxadiazaspiro[4,6]undeceno, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]noneno, oxadiazaspiro[3,4]octeno) o (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido.

El sustituyente del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C es más preferiblemente

(1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (e) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilsulfonilo), (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., terc-butilo), (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tietanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, terc-butilo), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (p. ej., metilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, espiro[2,2]pentilo), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (d) un grupo cicloalquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo), (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un

grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurilo, dihidroindolilo, tetrahidropirano, oxabicyclo[2,2,1]heptilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxabicyclo[4,2,0]octilo) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo), (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo), (k) un grupo alquil(C₁-6)alquil(C₁-6)carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino), (l) un grupo dimetil(óxido)-λ6-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazino, piperidino, morfolino, azepano, tiazepano, pirrolidino, oxazepano, diazepano, tiomorfolino, imidazolidino, dihidroimidazopirazino, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotiazolopirazino, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazino, dihidroindolilo, dihidrotiazolopirazino, oxazolidino, dihidropirrollopiridilo, tiadianilo, hexahidropirrollopiridilo, octahidropirrollopiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]deceno, oxadiazaspiro[4,6]undeceno, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]noneno, oxadiazaspiro[3,4]octeno) o (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y un grupo carbamoilo, (f) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) e (i) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirano).

El sustituyente del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros" del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente" para el anillo C es adicionalmente preferiblemente,

(1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo), (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., n-propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, azepano, oxazaspiro[3,4]octilo) o (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo).

El anillo C es preferiblemente

un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi), (7) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazino, piperidino, morfolino, azepano, tiazepano, pirrolidino, oxazepano, diazepano, tiomorfolino, imidazolidino, dihidroimidazopirazino, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotiazolopirazino, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazino,

dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidinilo, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, hexahidropirrolilo, octahidropirrolpiridilo, azabiciclo[3,2,1]octilo, azabiciclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decenilo, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo).

El anillo C es más preferiblemente,

- 10 un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor,
- 15 átomo de cloro), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), (e) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilsulfonilo), (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., terc-butilo), (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetaniloxi), (8) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tietanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, terc-butilo), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., N-metilsulfonilo-N-metilamino) (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, espiro[2,2]pentilo), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (d) un grupo cicloalquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo), (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotipirranilo, tetrahidrofurilo, dihidroindolilo, tetrahidropirranilo, oxabiciclo[2,2,1]heptilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxabiciclo[4,2,0]octilo) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo), (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo), (k) un grupo alquil(C₁-6)alquil(C₁-6)carbonilamino (p. ej., N-acetil-N-etilamino), (l) un grupo dimetil (óxido)-λ⁶-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, tiazepanilo, pirrolidinilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotriazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo,
- 60

dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidinilo, dihidropirrololpiridilo, tiadianilo, hexahidropirrololpiridilo, octahidropirrololpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decenilo, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y un grupo carbamoilo, (f) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) e (i) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo).

El anillo C es adicionalmente preferiblemente,

un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo), (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., n-propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, azepano, oxazaspiro[3,4]octilo) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo).

En una realización preferida de la presente invención, el anillo C tiene un sustituyente distinto del átomo de halógeno al menos en una posición para con respecto a la posición de unión del grupo: -NH-anillo B-N(C(=O)R¹)-anillo A. En cuanto a tal sustituyente, se pueden mencionar los sustituyentes preferibles (excluyendo el átomo de halógeno) del anillo C mencionado anteriormente.

Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto I-1]

El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo,

2-propenilo) opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi), (7) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, tiazepanilo, pirrolidinilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotriazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidinilo, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, hexahidropirrolilo, octahidropirrolpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decenilo, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo).

[Compuesto I-2]

El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de cloro), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo), (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., metilsulfonilamino), (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo) y (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) o (ii) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo)];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo), (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (d) un grupo carbamoilo, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., etilo)

opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (b) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (f) un grupo carbamoilo, (g) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino) y (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (c) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (d) un grupo amino, (e) un grupo carboxi, (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo), (g) un grupo carbamoilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (e) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilsulfonilo), (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., terc-butilo), (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetaniloxi), (8) un grupo amino opcionalmente mono o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tietanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, terc-butilo), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, espiro-[2,2]pentilo), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (d) un grupo cicloalquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo), (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura

espiroanular; por ejemplo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, dihidroindolilo, tetrahidropirranilo, oxabicyclo[2,2,1]heptilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxabicyclo[4,2,0]octilo y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo), (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo), (k) un grupo alquil(C₁-6)alquil(C₁-6)carbonil)amino (p. ej., N-acetil-N-etilamino), (l) un grupo dimetil (óxido)-λ³sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azepanilo, tiazepanilo, pirrolidinilo, oxazepanilo, diazepanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotriazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidinilo, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, hexahidropirrolpiridilo, octahidropirrolpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decenilo, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y un grupo carbamoilo, (f) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) e (i) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo).

[Compuesto I-3]

El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo);

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de pirazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetaniloxi), (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., n-propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidinilo, azepanilo, oxazaspiro[3,4]octilo) y (6) un grupo heterocíclico aromático

de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo).

[Compuesto I-4]

5 El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido, grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido y grupo ariloxi C₆-C₁₄ (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido, grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, grupo amino opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, morfolino) opcionalmente sustituido y grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (4) grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, pirrolidino, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido, grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido y grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido o (5)-NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, R³, (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo), grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, grupo amino opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido y grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidino) opcionalmente sustituido, (ii) grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo) o (iii) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido];

30 el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ (p. ej., etenilo, 2-propenilo) opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etoxi), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxilo, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazino, piperidino, morfolino, dihidropirano, tetrahidropiridilo, pirrolidino, tiomorfolino, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidino, pirazinilo);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

45 el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metilo), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi), (7) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., oxetanilo), (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazino, piperidino, morfolino, azepano, tiazepano, pirrolidino, oxazepano, diazepano, tiomorfolino, imidazolidino, dihidropirano, dihidroimidazopirazino, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotiazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidino, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, tetrahidronaftiridino, tetrahidroimidazopirazinilo, hexahidropirrolpirrolilo, octahidropirrolpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaespiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo,

oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decenilo, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo).

[Compuesto I-5]

El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo amino, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), (e) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, morfolino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, pirrolidino, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) o (4) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) y R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo amino, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetano, tetrahidropirano) y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo) o (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (4) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, dihidropirano, tetrahidropiridilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolino), (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxi, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirano);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (e) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej.,

metilcarbonilo), (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilsulfonilo), (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., terc-butilo), (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetaniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tietanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, terc-butilo), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (p. ej., metilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, espiro[2,2]pentilo), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (d) un grupo cicloalquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo), (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, dihidroindolilo, tetrahidropirranilo, oxabicyclo[2,2,1]heptilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxabicyclo[4,2,0]octilo) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo), (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo), (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., N-acetil-N-etilamino), (l) un grupo dimetil(óxido)-λ6-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazino, piperidino, morfolino, azepano, tiazepano, pirrolidino, oxazepano, diazepano, tiomorfolino, imidazolidino, dihidropirano, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotiazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidino, dihidropirrolpiridilo, tiadianilo, tetrahidronaftiridino, tetrahidroimidazopirazinilo, hexahidropirrolpirrolilo, octahidropirrolpiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]deceño, oxadiazaspiro[4,6]undecenilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y un grupo carbamoilo, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi

C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxycarbonilo), (i) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y (j) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo).

[Compuesto I-6]

5 El Compuesto (I) en donde R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., etoxi) y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi), (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), (d) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo) o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo)];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo, piridilo, pirimidinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi);

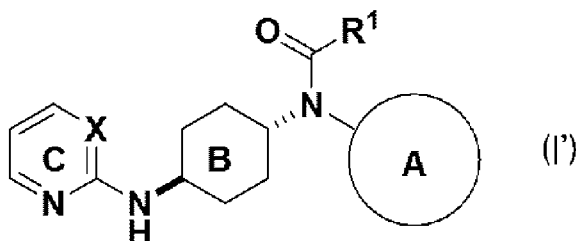
el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo), (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., n-propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, azepanilo, oxazaspiro[3,4]octilo) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro), (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo).

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-19, 21-187, 191-483, 485-633 y 634-858.

La presente invención también abarca los siguientes compuestos.

Un compuesto representado por la fórmula (I'):



en donde

X es N;

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o -NR²R³;

R² es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

5 R³ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo B es un anillo de ciclohexano opcionalmente sustituido adicionalmente; y

10 el anillo C es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente, o una sal del mismo (a veces abreviado como "compuesto (I)") en la presente memoria descriptiva).

Los ejemplos preferibles del compuesto (I') incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto I'-1]

El Compuesto (I') en donde X es N;

15 R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi),
 20 (2) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo amino, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), (e) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, morfolino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., piridilo), (4) un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)oxi (p. ej., ciclopropilo, ciclobutiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., azetidino, pirrolidino, tetrahidropirano) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) o (6) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) y R³ es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y un grupo amino, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetano, tetrahidropirano) y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidino) o (iii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor)];

45 el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ (p. ej., anillo de benceno) o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., anillo de pirazol, anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de pirazina, anillo de indazol, anillo de pirazolopiridina), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 - 2) sustituyentes seleccionados entre
 50 (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), (2) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor) y (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) y (c) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (4) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, piperazino, piperidino, morfolino, dihidropirano, tetrahidropiridilo, pirrolidino, tiomorfolino, tetrahidropirazolopiridilo, oxazaspiro[3,5]nonilo) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, furilo, oxazolilo, piridilo, pirimidino, pirazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de

halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilo), (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxi, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo) y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropirranilo);

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-3 (preferiblemente 1-2) sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro), (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (e) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., morfolinilsulfonilo), (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo) y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., terc-butilo), (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetaniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo), (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino (p. ej., dimetilamino), (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., acetilamino), (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., oxetanilo, tietanilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, terc-butilo), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo) y un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilamino (p. ej., N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., un átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (p. ej., metilo) y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor) (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, espiro-[2,2]pentilo), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, isopropilsulfonilo), (d) un grupo cicloalquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., ciclopropilcarbonilo), (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo) (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, dihidroindolilo, tetrahidropirranilo, oxabicyclo[2,2,1]heptilo, azaespiro[2.4]heptilo, oxabicyclo[4,2,0]octilo) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., pirazolilo), (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., átomo de flúor), (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metilcarbonilo), (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo), (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino (p. ej., N-acetil-N-etilamino), (l) un grupo dimetil(óxido)-λ6-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular; por ejemplo, azetidino, piperazino, piperidino, morfolino, azepano, tiazepano, pirrolidino, oxazepano,

- 5 diazepanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, dihidropiranilo, dihidroimidazopirazinilo, dihidrotiazolopiridilo, dihidrotriazolopirazinilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidronaftiridilo, dihidroquinazolilo, dihidropiridoxazinilo, dihidroindolilo, dihidrotriazolopirazinilo, oxazolidinilo, dihidropirrollopiridilo, tiadianilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahydroimidazopirazinilo, hexahidropirrollopiridilo, octahidropirrollopiridilo, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,1,0]hexilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[3,4]octilo, azaespiro[2,4]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, tiazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, dioxazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[4,5]decilo, oxadiazaspiro[4,6]undecilo, oxadiazaspiro[3,4]octilo, oxadiazaspiro[4,4]nonenilo, oxadiazaspiro[3,4]octenilo y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (p. ej., tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, indolilo, pirazolopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno (p. ej., átomo de cloro, átomo de bromo), (e) un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor), un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), un grupo arilo C₆-C₁₄ (p. ej., fenilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., etoxicarbonilo) y un grupo carbamoilo, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ (p. ej., ciclopropilo), (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi), (h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo (p. ej., metoxicarbonilo), (i) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo) y (j) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (p. ej., tetrahidropiranilo).
- 10
- 15
- 20 Como sal de un compuesto representado por la fórmula (I), es preferible una sal farmacológicamente aceptable, y los ejemplos de tal sal incluyen una sal con base inorgánica, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico y una sal con aminoácido alcalino o ácido.
- Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de aluminio y sal de amonio.
- 25 Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitlohexilamina y N,N-dibenciletilendiamina.
- Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.
- 30 Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.
- Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido alcalino incluyen sales con arginina, lisina y ornitina.
- 35 Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.
- El método de producción del compuesto de la presente invención se explica a continuación.
- Los materiales de partida y los reactivos utilizados en cada etapa en el siguiente método de producción, y los compuestos obtenidos pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de la sal incluyen las similares a las sales mencionadas anteriormente del compuesto de la presente invención y similares.
- 40 Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, este se puede convertir en una sal deseada mediante un método conocido per se. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, puede convertirse en una forma libre o en otro tipo deseado de sal mediante un método conocido per se.
- El compuesto obtenido en cada etapa también se puede utilizar para la siguiente reacción como una mezcla de reacción del mismo o después de obtener un producto bruto del mismo. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa se puede aislar y/o purificar de la mezcla de reacción mediante un medio de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares según un método convencional.
- 45 Cuando los materiales de partida y los compuestos reactivos de cada etapa están disponibles en el mercado, los productos disponibles en el mercado se pueden utilizar tal cual.
- 50 En la reacción de cada etapa, aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, generalmente es de 1 min - 48 h, preferiblemente de 10 min - 8 h.

En la reacción de cada etapa, mientras que la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, es generalmente de -78°C a 300°C, preferiblemente de -78°C a 150°C.

5 En la reacción de cada etapa, aunque la presión varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, generalmente es de 1 atm - 20 atm, preferiblemente de 1 atm - 3 atm.

10 En la reacción de cada etapa, por ejemplo, a veces se utilizan sintetizadores de microondas tales como Initiator fabricado por Biotage y similares. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, generalmente es de temperatura ambiente a 300°C, preferiblemente de 50°C a 250°C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los reactivos y disolventes que se vayan a utilizar, a menos que se especifique lo contrario, generalmente es de 1 min a 48 h, preferiblemente de 1 min a 8 h.

15 En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique lo contrario, se utiliza un reactivo a 0,5 equivalentes - 20 equivalentes, preferiblemente 0,8 equivalentes - 5 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando se utiliza un reactivo como catalizador, el reactivo se utiliza a 0,001 equivalentes - 1 equivalente, preferiblemente 0,01 equivalentes - 0,2 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando el reactivo es también un disolvente de reacción, el reactivo se utiliza en una cantidad de disolvente.

En la reacción de cada etapa, a menos que se especifique lo contrario, esta se realiza sin disolvente o disolviendo o suspendiendo en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen los descritos en los Ejemplos y los siguientes alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-metoxietanol y similares;

20 éteres: éter dietílico, éter difenílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares;

25 hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;

anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;

30 ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;

ésteres: acetato de etilo y similares;

cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y agua.

Se pueden utilizar dos o más tipos de los disolventes mencionados anteriormente mezclando a una razón apropiada.

35 Cuando se utiliza una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se utilizan las bases mostradas a continuación o las descritas en los Ejemplos.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido magnésico, carbonato de sodio, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato de sodio y similares;

40 bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; y

litios orgánicos: n-butil litio y similares.

Cuando se utiliza un ácido o catalizador ácido en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se utilizan los ácidos y catalizadores ácidos mostrados a continuación o los descritos en los Ejemplos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;

5 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares; y

ácidos de Lewis: complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

10 A menos que se especifique lo contrario, la reacción de cada etapa se realiza según un método conocido per se, por ejemplo, los métodos descritos en Jikken Kagaku Kouza 5ª edición, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Shinjikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); 2a edición (L.F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reactions, their Mechanism and essence (Hideo Togo, Kodansha); Volumen colectivo I - VII de ORGANIC SYNTHESIS (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (supervisor de traducción Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989 y similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

20 En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se realiza mediante el método conocido per se, por ejemplo, los métodos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "Protecting Groups 3ª Ed." (P.J. Kocienski) Thieme, 2004 y similares, o los métodos descritos en los Ejemplos.

25 Los ejemplos del grupo protector del grupo hidroxilo del alcohol y similares y un grupo hidroxilo fenólico incluyen grupos protectores éter tales como éter metoximetílico, éter bencílico, éter terc-butildimetilsilílico, éter tetrahidropirranílico y similares; grupos protectores éster carboxilato tales como éster acetato y similares; grupos protectores éster sulfonato tales como éster metanosulfonato y similares; grupos protectores éster carbonato tales como carbonato de terc-butilo y similares, y similares.

Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo del aldehído incluyen grupos protectores acetal tales como dimetil acetal y similares; grupos protectores acetal cíclico tales como 1,3-dioxano y similares, y similares.

30 Los ejemplos del grupo protector del grupo carbonilo de la cetona incluyen grupos protectores cetal tales como dimetilcetal y similares; grupos protectores cetal cíclicos tales como 1,3-dioxano y similares; grupos protectores oxima tales como O-metiloxima y similares; grupos protectores hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona y similares, y similares.

Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen grupos protectores éster tales como éster metílico y similares; grupos protectores amida tales como N,N-dimetilamida y similares, y similares.

35 Los ejemplos del grupo protector tiol incluyen grupos protectores éter tales como tioéter bencílico y similares; grupos protectores éster tales como éster tioacetato, tiocarbonato, tiocarbamato y similares, y similares.

40 Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino y un heterociclo aromático tal como imidazol, pirrol, indol y similares incluyen grupos protectores carbamato tales como carbamato de bencilo y similares; grupos protectores amida tales como acetamida y similares; grupos protectores alquilamina tales como N-trifenilmetilamina y similares, grupos protectores sulfonamida tales como metanosulfonamida y similares, y similares.

El grupo protector se puede eliminar mediante un método conocido per se, por ejemplo, un método que utiliza ácido, base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (p. ej., yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo), un método de reducción y similares.

45 Cuando se realiza una reacción de reducción en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se va a utilizar incluyen hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrabutilamonio y similares; boranos tales como complejo de borano y tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico; trietilsilano y similares. Cuando se reduce un doble enlace o triple enlace carbono-carbono, se utiliza un método que utiliza un catalizador tal como paladio-carbono, catalizador de Lindlar y similares.

50 Cuando se realiza una reacción de oxidación en cada etapa, los ejemplos del oxidante que se va a utilizar incluyen perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo y similares; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos tales como clorato de sodio y similares; cloritos tales como clorito de sodio y similares; ácidos peryódicos tales como peryodato de sodio y similares;

- reactivos de yodo de alta valencia tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que contienen manganeso tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; plomos tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que contienen cromo tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Jones y similares; compuestos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre y piridina; tetróxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.
- 5 Cuando se realiza una reacción de ciclación de radicales en cada etapa, los ejemplos del iniciador de radicales que se va a utilizar incluyen compuestos azóicos tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4,4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo y similares. Además, los ejemplos del agente de reacción de radicales que se va a utilizar incluyen tributilestannano, tris(trimetilsilil)silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.
- 10 Cuando la reacción de Wittig se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Wittig que se va a utilizar incluyen alquilidenfosforanos y similares. Los alquilidenfosforanos se pueden preparar según un método conocido per se, por ejemplo, mediante reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte.
- 15 Cuando la reacción de Horner-Emmons se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen ésteres de ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; y bases tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.
- 20 Cuando la reacción de Friedel-Crafts se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen una combinación de ácido de Lewis y cloruro de ácido, y una combinación de ácido de Lewis y agente alquilante (p. ej., haluros de alquilo, alcohol, olefinas y similares). Alternativamente, también se pueden utilizar un ácido orgánico y un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y también se puede utilizar anhídrido de ácido tal como anhídrido acético y similares en lugar de cloruro de ácido.
- 25 Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, se utilizan como reactivo un agente nucleófilo (p. ej., aminas, imidazol y similares) y una base (p. ej., bases orgánicas y similares).
- 30 Cuando se realiza una reacción de adición nucleófila con carbanión, una reacción de adición 1,4 nucleófila con carbanión (reacción de adición de Michael) o una reacción de sustitución nucleófila con carbanión en cada etapa, los ejemplos de la base que se va a utilizar para desarrollar carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas, bases orgánicas y similares.
- 35 Cuando la reacción de Grignard se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de aril magnesio tales como bromuro de fenil magnesio y similares; y haluros de alquil magnesio tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard se puede preparar mediante un método conocido per se, por ejemplo, haciendo reaccionar haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico en éter o tetrahidrofurano como disolvente.
- 40 Cuando se realiza la reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, se utiliza como reactivos un compuesto de metileno activo mantenido entre dos grupos captadores de electrones (p. ej., ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo y similares) y una base (p. ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas).
- 45 Cuando se realiza la reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, se utilizan cloruro de fosforilo y un derivado de amida (p. ej., N,N-dimetilformamida y similares) como reactivos.
- 50 Cuando se realiza una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de azidación que se va a utilizar incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsilil azida, azida sódica y similares. Por ejemplo, cuando se azidan alcoholes, se puede emplear un método que utiliza difenilfosforil azida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que utiliza trimetilsilil azida y el ácido de Lewis y similares.
- 55 Cuando se realiza una reacción de aminación reductora en cada etapa, los ejemplos del agente reductor que se va a utilizar incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo que se va a utilizar además de paraformaldehído incluyen aldehídos tales como acetaldehído y similares, cetonas tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de las aminas que se vayan a utilizar incluyen aminas primarias tales como amoniaco, metilamina y similares; aminas secundarias tales como dimetilamina y similares, y similares.
- 60 Cuando se realiza la reacción de Mitsunobu en cada etapa, se utilizan como reactivos ésteres azodicarboxilato (p. ej., azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina.
- 65 Cuando se realiza una reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de ureación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen formas de acilo halogenadas tales como cloruro de ácido, bromuro

de ácido y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como anhídrido de ácido, forma de éster activo, forma de éster de ácido sulfúrico e isocianatos. Los ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen agentes de condensación de carbodiimida tales como hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de éster carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; una combinación de los mismos y similares. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, se pueden añadir adicionalmente a la reacción aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.

Cuando se realiza una reacción de acoplamiento en cada etapa, los ejemplos del catalizador metálico que se va a utilizar incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio(II), acetato de paladio(II) y similares; compuestos de níquel tales como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0) y similares; compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III) y similares; un compuesto de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I) y similares; un compuesto de platino y similares. Se puede añadir además una base a la reacción y los ejemplos de tal base incluyen bases inorgánicas y similares.

Cuando se realiza una reacción de tiocarbonilación en cada etapa, se utiliza de manera representativa pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación. Además del pentasulfuro de difósforo, también se puede utilizar un reactivo que tiene una estructura de 2,4-disulfuro de 1,3,2,4-ditiadifosfetano tal como 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano) (reactivo de Lawesson) y similares.

Cuando la reacción de Wohl-Ziegler se realiza en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante que se va a utilizar incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Además, la reacción se puede acelerar añadiendo calor, luz, iniciadores de radicales tales como peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción.

Cuando se realiza una reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada etapa, los ejemplos del agente halogenante que se va a utilizar incluyen haluro de ácido de ácido hidrohalogenado y ácido inorgánico; específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares para la cloración, y ácido bromhídrico al 48% y similares para la bromación. Además, se puede utilizar un método para obtener una forma de haluro de alquilo a partir de alcohol por reacción con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, y similares. Alternativamente, también se puede utilizar un método para sintetizar una forma de haluro de alquilo mediante una reacción de dos etapas que incluye la conversión de alcohol en éster de ácido sulfónico, y la reacción del mismo con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

Cuando la reacción de Arbuzov se realiza en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo y similares; y fosfitos tales como fosfito de trietilo, fosfito de tri(isopropilo) y similares.

Cuando se realiza una reacción de esterificación de sulfonato en cada etapa, los ejemplos del agente de sulfonilación que se va a utilizar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando se realiza una reacción de hidrólisis en cada etapa, se utiliza un ácido o una base como reactivo. Además, cuando se realiza una reacción de hidrólisis ácida de éster terc-butílico, a veces se añaden ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar mediante reducción el catión terc-butílico producido como subproducto.

Cuando se realiza una reacción de deshidratación en cada etapa, los ejemplos del agente deshidratante que se va a utilizar incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, oxiclорuro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido polifosfórico y similares.

Cuando se realiza una reacción de acilación en cada etapa, los ejemplos del reactivo que se va a utilizar incluyen formas acilo halogenadas tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como forma éster activo, forma éster, forma éster de ácido sulfúrico y similares. Los ejemplos del activador de ácido carboxílico incluyen anhídrido de ácido (p. ej., anhídrido acético), agentes de condensación de carbodiimida tales como hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de éster carbonato tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformatos de alquilo inferior tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; una combinación de los mismos y similares. Cuando se utiliza un agente de condensación de carbodiimida, se pueden añadir

adicionalmente a la reacción aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.

Cuando se realiza una reacción de acoplamiento en cada etapa, se puede añadir un ligando al sistema de reacción. Los ejemplos del ligando incluyen ligandos de fosfina [p. ej., trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-terc-butilfosfina, triclohexilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno], ligandos de amina (N,N'-dimetiletildiamina, trans-1,2-diaminociclohexano, trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina, 1,10-fenantrolina, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, etc.), ligandos de dicetona (2-acetilciclohexanona, 2-isobutirilhexanona, 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona, etc.), salicilaldoxima y prolina.

Los ejemplos del grupo eliminable que se va a utilizar en cada etapa incluyen un átomo de halógeno (p. ej., átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etc.), un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi (p. ej., fenoxi, etc.), un grupo aciloxi (p. ej., acetiloxi, benzoiloxi, etc.) opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metoxisulfonilo, etc.) opcionalmente sustituido, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclormetanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo (triflato), etc.) opcionalmente halogenado, un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo (p. ej., un grupo aril(C₆-C₁₄)sulfonilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentilo, hexilo, etc.) y un grupo nitro, y similares. Los ejemplos específicos incluyen bencenosulfonilo, m-nitrobencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo, naftilsulfonilo, etc.] opcionalmente sustituido y similares.

Cuando se realiza una reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, también se pueden utilizar alcoholes, tioles y sales de los mismos como agente nucleófilo.

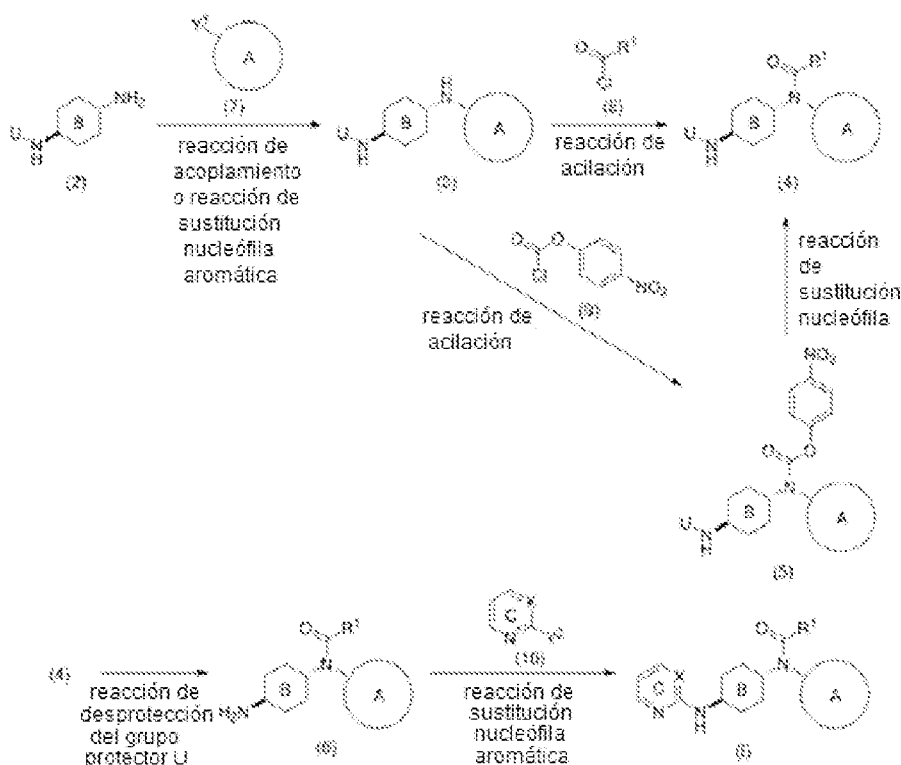
A continuación, se explica el método de producción del compuesto (I).

A menos que se especifique lo contrario, cada símbolo en los siguientes esquemas de reacción se define como antes.

A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de partida utilizados en los siguientes diversos métodos de producción se pueden producir mediante métodos conocidos por se.

[Método de producción A-1]

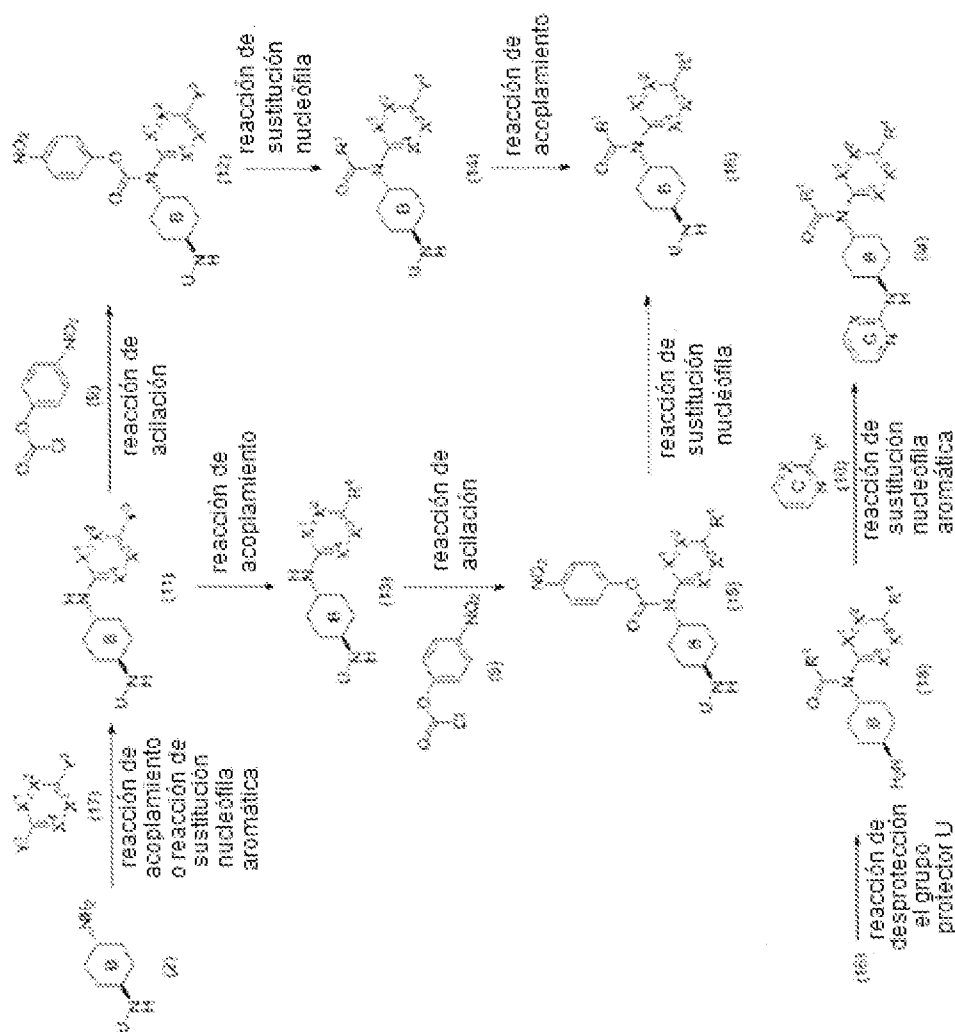
El compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (2) mediante el siguiente método o un método análogo al mismo.



en donde Y^1 y Y^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo eliminable, U es un grupo protector de amino y los otros símbolos se definen como antes.

[Método de producción A-2]

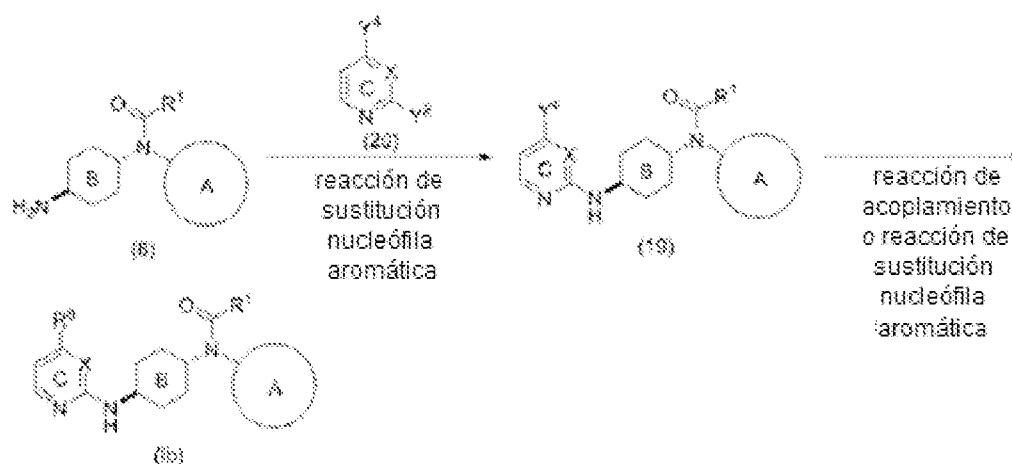
5 El compuesto (1a) incluido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (2) mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.



en donde R^4 es un grupo anular aromático opcionalmente sustituido, X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son iguales o diferentes CR^5 o un átomo de nitrógeno, R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, Y^3 es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes.

10 [Método de producción A-3]

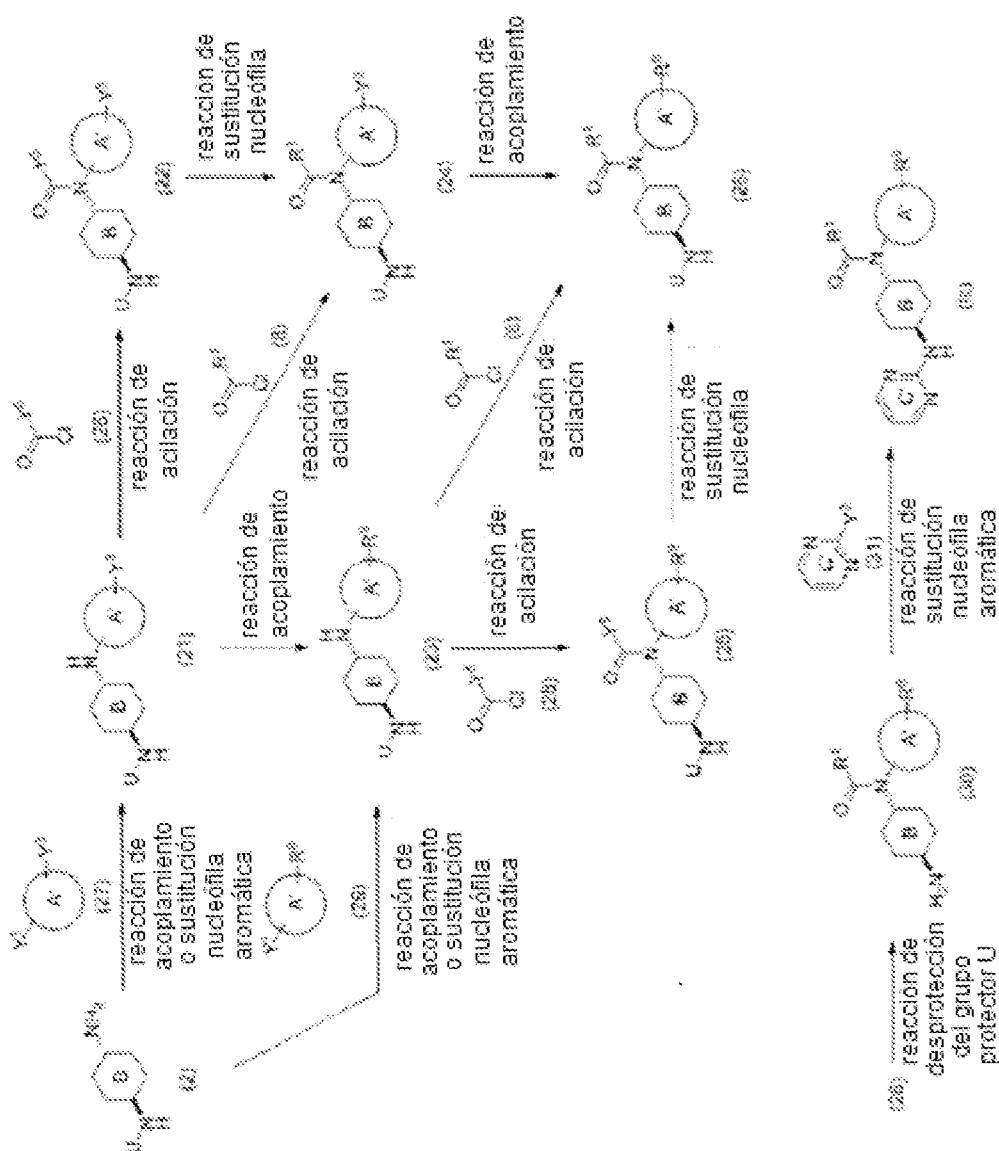
El compuesto (1b) incluido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (6) mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.



en donde R⁶ es un grupo anular aromático opcionalmente sustituido, NR⁷R⁸ un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido (p. ej., metoxi, etc.), un grupo cicloalcoxi C₃-C₇ opcionalmente sustituido, o un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi, etc.), R⁷ es un átomo de hidrógeno o un sustituyente, y R⁸ es un sustituyente. R⁷ y R⁸ pueden formar un anillo. Y⁴ es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes.

[Método de producción A-4]

El compuesto (1c) incluido en el compuesto (I) se puede producir a partir del compuesto (2) mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.

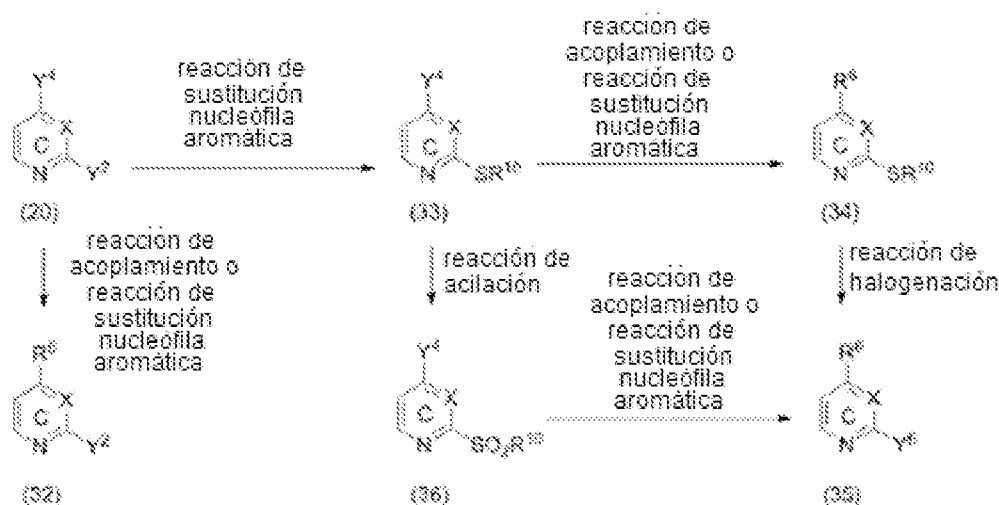


en donde A' es un anillo de piridina opcionalmente sustituido, un anillo de pirimidina, un anillo de pirazina, un anillo de piridazina o un anillo de pirazol, R⁹ es un grupo anular aromático opcionalmente sustituido, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilaminocarbonilo o un grupo heterocíclico, Y⁵ es un grupo eliminable, C' es un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido, y los otros símbolos se definen como antes.

5

[Método de producción A-5]

Los compuestos (32) y (35) incluidos en el compuesto (10) y el compuesto (31) incluido en la reacción previa pueden producirse a partir del compuesto (20) mediante el método mostrado en el siguiente esquema de reacción o un método análogo al mismo.



en donde R^{10} es un grupo alquilo, Y^6 es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes.

El sustituyente del compuesto (I) obtenido de este modo se convierte (es decir, introducción de un sustituyente o conversión de un grupo funcional) aplicando medios conocidos *per se* para producir otro compuesto o una sal del mismo incluida en el compuesto (I).

Como método para la introducción de sustituyentes o la conversión de grupos funcionales, se utiliza un método general conocido. Por ejemplo, se pueden mencionar la conversión de un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo), grupo alquil(C_1 - C_6)sulfoniloxi [p. ej., metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi (triflato)] opcionalmente halogenado en un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo vinilo, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo borilo y similares, la conversión del grupo formilo en un grupo etinilo mediante la reacción de homologación de Seyferth-Gilbert, la conversión del éster en un grupo carboxi mediante hidrólisis, la conversión del grupo carboxi en un grupo carbamilo mediante amidación, la conversión del grupo carboxi en un grupo hidroximetilo mediante reducción, la conversión del grupo carbonilo en una forma de alcohol mediante reducción o alquilación, la aminación reductora del grupo carbonilo, la oximación del grupo carbonilo, la acilación del grupo amino, la ureación del grupo amino, la sulfonilación del grupo amino, la alquilación del grupo amino, la sustitución o aminación del halógeno activo mediante amina, la alquilación del grupo hidroxilo, la sustitución o aminación del grupo hidroxilo.

En la introducción de un sustituyente y la conversión del grupo funcional, cuando está presente un sitio reactivo que posiblemente provoque una reacción distinta de la reacción deseada, se introduce un grupo protector según sea necesario en el sitio reactivo de antemano por medios conocidos *per se*, se realiza la reacción objeto, y después también se elimina el grupo protector por medios conocidos *per se*, mediante lo cual también se puede producir un compuesto dentro del alcance de la presente invención.

Cuando el compuesto de partida y el intermedio tienen un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo como sustituyente, estos grupos se pueden proteger mediante un grupo protector utilizado generalmente en la química de péptidos y similares. En este caso, el compuesto objeto se puede obtener eliminando el grupo protector según sea necesario después de la reacción.

El compuesto (I) obtenido mediante el método de producción mencionado anteriormente se puede aislar y purificar mediante un medio conocido, tal como extracción con disolvente, cambio de pH de la disolución, transferencia de fase, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, éstos también están englobados en el compuesto (I), y pueden obtenerse como un producto individual según métodos de síntesis y separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también está incluido en el compuesto (I).

El isómero óptico se puede producir según un método conocido *per se*.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

Un cristal del compuesto (I) (en lo sucesivo en el presente documento a veces abreviado como el cristal de la presente invención) se puede producir mediante cristalización, aplicando un método de cristalización conocido *per se*.

El cristal de la presente invención tiene propiedades fisicoquímicas (p. ej., punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (p. ej., farmacocinética (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), eficacia) superiores, y se espera que sea útil como medicamento. El compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de

cocrystal farmacéuticamente aceptables. Aquí, el cocrystal o sal de cocrystal significan una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y la sal de cocrystal se pueden producir mediante métodos de cocrystalización conocidos per se.

- 5 El compuesto (I) puede ser un hidrato, no hidrato, no solvato o solvato.

Además, el compuesto (I) también abarca una forma de conversión de deuterio en donde ^1H se convierte en $^2\text{H}(\text{D})$.

El compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (p. ej., ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) y similares. El compuesto (I) marcado o sustituido con un isótopo se puede utilizar, por ejemplo, como un trazador (trazador de PET) utilizado para tomografía por emisión de positrones (PET), y puede ser útil en los campos del diagnóstico médico y similares.

10 **El compuesto (I) se puede utilizar como un profármaco.**

El profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, ácido gástrico y similares en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis y similares debido al ácido gástrico, y similares.

- 15 Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación) y similares. Los compuestos se pueden producir a partir del compuesto (I) según un método conocido *per se*.

- 20 El profármaco del compuesto (I) también puede ser aquel que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUJIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, pág. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, el profármaco puede formar una sal. Los ejemplos de tal sal incluyen los ilustrados como la sal del compuesto anteriormente mencionado representado por la fórmula (I).

- 25 El compuesto (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento a veces abreviado simplemente como el compuesto de la presente invención) pueden tener una actividad inhibidora de CDK12 superior en organismos vivos, y pueden ser útiles como fármacos profilácticos o terapéuticos para el cáncer, inhibidores de la proliferación del cáncer o inhibidores de la metástasis del cáncer.

- 30 El compuesto de la presente invención muestra actividad inhibidora de CDK12, y puede esperarse que el compuesto de la presente invención también tenga expresión de eficacia, farmacocinética (p. ej., capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), solubilidad (p. ej., solubilidad en agua) e interacción con otros productos farmacéuticos (p. ej., acción inhibidora de enzima metabolizante de fármaco), estabilidad (p. ej., estabilidad química, estabilidad frente a enzima) superiores y, por tanto, el compuesto puede ser útil como medicamento.

- 35 Se puede esperar que el compuesto de la presente invención tenga baja toxicidad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad cardíaca, carcinogenicidad, toxicidad del sistema nervioso central), y se puede utilizar administrado a mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bóvido, oveja, mono, ser humano).

El compuesto de la presente invención puede ser útil como un agente profiláctico o terapéutico para patología o enfermedad causada por CDK12. Además, el compuesto de la presente invención puede tener selectividad superior para inhibir CDK12 en la subfamilia de CDK y se espera que tenga baja toxicidad.

- 40 Se espera que el compuesto de la presente invención sea útil para la profilaxis o el tratamiento, por ejemplo, de cáncer [por ejemplo, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario no polipósico, tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer pancreático (p. ej., cáncer del conducto pancreático, tumor endocrino pancreático), cáncer faríngeo, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de estómago (p. ej., adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso), cáncer duodenal, cáncer del intestino delgado, cáncer de mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo,

carcinoma ductal in situ, cáncer de mama inflamatorio), cáncer ovárico (p. ej., carcinoma epitelial ovárico, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales ováricas, tumor de bajo potencial maligno ovárico), cáncer testicular, cáncer de próstata (p. ej., cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata no dependiente de hormonas, cáncer de próstata resistente a castración), cáncer de hígado (p. ej., hepatoma, cáncer de hígado primario, cáncer de conducto biliar extrahepático), cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma medular de tiroides), cáncer de riñón (p. ej., carcinoma de células renales (p. ej., carcinoma de células renales de tipo de células claras), carcinoma de células transicionales en pelvis renal y uréter), cáncer uterino (p. ej., cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, sarcoma uterino), coriocarcinoma gestacional, tumor cerebral (p. ej., meduloblastoma, glioma, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico, adenoma de pituitaria), neuroblastoma, blastoma de retina, cáncer de piel (p. ej., basalioma, melanoma maligno (melanoma)), sarcoma (p. ej., rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de células de huso, osteosarcoma), tumor óseo maligno, cáncer de vejiga, cáncer hematológico (p. ej., mieloma múltiple, leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda), linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, enfermedad mieloproliferativa crónica), cáncer de origen primario desconocido], inhibición de la proliferación de cáncer, supresión de metástasis, promoción de apoptosis o profilaxis o tratamiento de lesión precancerosa (p. ej., síndrome mielodisplásico). Además, se espera que el compuesto de la presente invención sea útil para la profilaxis o el tratamiento de esclerodermia, cirrosis, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal o distrofia muscular.

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral a un mamífero (preferiblemente, un ser humano) tal cual o como un medicamento mezclado con un portador farmacológicamente aceptable.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención (a veces abreviado como "el medicamento de la presente invención") se describe en detalle a continuación. Los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (p. ej., comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de película, comprimidos sublinguales, bucales, comprimidos de integración rápida por vía oral), píldoras, gránulos, polvos, cápsulas (p. ej., cápsulas blandas, microcápsulas), jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (p. ej., películas disgregables por vía oral, películas de parche para la mucosa de la cavidad bucal) y similares. Asimismo, los ejemplos de la forma de dosificación del medicamento de la presente invención incluyen agentes parenterales tales como inyectable, transfusión por goteo, agente transdérmico (p. ej., preparación transdérmica por iontoforesis), supositorio, pomada, preparación nasal, preparación pulmonar, gotas oculares y similares. El medicamento de la presente invención puede ser una preparación de liberación controlada tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida (p. ej., microcápsula de liberación sostenida) y similares.

El medicamento de la presente invención se puede producir mediante un método de producción conocido (p. ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa) generalmente utilizado en el campo técnico de las formulaciones de preparación. El medicamento de la presente invención puede contener, cuando sea necesario, una cantidad apropiada de un aditivo utilizado generalmente en el campo farmacéutico tal como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, agente edulcorante, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante, colorante, conservante, aromático, corrector, estabilizante, agente espesante y similares.

Estos aditivos pueden ser citados como el portador farmacológicamente aceptable mencionado anteriormente.

Por ejemplo, el comprimido se puede producir utilizando excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante y similares, y la píldora y el gránulo se pueden producir utilizando excipiente, aglutinante, disgregante. Además, el polvo y la cápsula se pueden producir utilizando excipiente y similares, el jarabe se puede producir utilizando agente edulcorante y similares, y la emulsión y la suspensión se pueden producir utilizando agente de suspensión, tensioactivo, emulsionante y similares.

Los ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato cálcico y sulfato cálcico.

Los ejemplos del aglutinante incluyen 5-10% en peso de pasta líquida de almidón, 10-20% en peso de solución de goma arábiga o solución de gelatina, 1-5% en peso de solución de tragacanto, solución de carboximetilcelulosa, solución de alginato de sodio y glicerina.

Los ejemplos del disgregante incluyen almidón y carbonato de calcio.

Los ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y talco purificado.

Los ejemplos del edulcorante incluyen glucosa, fructosa, azúcar invertido, sorbitol, xilitol, glicerina y jarabe simple.

Los ejemplos del tensioactivo incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, éster de ácido monograso de sorbitán y estearato de polioxilo 40.

Los ejemplos del agente de suspensión incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y bentonita.

Los ejemplos del emulsionante incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina y polisorbato 80.

Por ejemplo, cuando el medicamento de la presente invención es un comprimido, el comprimido se puede producir según un método conocido per se añadiendo, por ejemplo, excipiente (p. ej., lactosa, sacarosa, almidón), disgregante (p. ej., almidón, carbonato cálcico), aglutinante (p. ej., almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa) o lubricante (p. ej., talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000) al compuesto de la presente invención, moldeando por compresión la mezcla y, cuando sea necesario, aplicando un recubrimiento con el fin de enmascarar el sabor, propiedad entérica o sostenibilidad mediante un método de recubrimiento conocido per se. Como agente de recubrimiento utilizado para el recubrimiento, se pueden utilizar hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, pluronic F68, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (fabricado por Rohm, Alemania, copolímero de ácido metacrílico-ácido acrílico) y colorante (p. ej., óxido de hierro rojo, dióxido de titanio).

La inyección mencionada anteriormente incluye inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intradérmica, inyección muscular, inyección intraperitoneal, inyección por goteo y similares.

Tal inyección se puede preparar mediante un método conocido per se, es decir, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto de la presente invención en una solución acuosa o solución oleosa asépticas. Los ejemplos de la solución acuosa incluyen solución salina, solución isotónica (p. ej., D-sorbitol, D-manitol, cloruro de sodio) que contiene glucosa y otros agentes auxiliares y similares. La solución acuosa puede contener agentes solubilizantes adecuados, por ejemplo, alcohol (p. ej., etanol), polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), tensoactivo no iónico (p. ej., polisorbato 80, HCO-50). Los ejemplos de la solución oleosa incluyen aceite de sésamo, aceite de soja y similares. La solución oleosa puede contener un agente solubilizante adecuado. Los ejemplos del agente solubilizante incluyen benzoato de bencilo, alcohol bencilico y similares. La inyección puede contener agente tamponador (p. ej., tampón de fosfato, tampón de acetato de sodio), agente calmante (p. ej., cloruro de benzalconio, hidrocloreuro de procaina), estabilizante (p. ej., albúmina de suero humano, polietilenglicol), conservante (p. ej., alcohol bencilico, fenol) y similares. Una inyección así preparada se puede cargar generalmente en una ampolla.

Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, es generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 85% en peso, adicionalmente preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 70% en peso, con respecto a toda la preparación.

Aunque el contenido del aditivo en el medicamento de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, generalmente es de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,9% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, con respecto a toda la preparación.

El compuesto de la presente invención es estable y poco tóxico, y se puede utilizar de forma segura. Aunque la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la afección y el peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares, en el caso de, por ejemplo, la administración oral a pacientes para el tratamiento del cáncer, la dosis diaria a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 300 mg, más preferiblemente de aproximadamente 10 a 200 mg, como compuesto de la presente invención, que se puede administrar en una única administración o administrarse en 2 o 3 porciones al día.

Cuando el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, generalmente se administra en forma de un líquido (p. ej., inyectable). Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, órgano diana, síntoma, método de administración y similares, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, del compuesto de la presente invención con relación a 1 kg de peso corporal, que se administra preferiblemente mediante inyección intravenosa.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar simultáneamente con otros fármacos. Para ser específicos, el compuesto de la presente invención se puede utilizar junto con medicamentos tales como agentes terapéuticos hormonales, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, medicamentos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular y similares. A continuación, los fármacos que se pueden utilizar combinados con el compuesto de la presente invención se abrevian como fármacos concomitantes.

Como "agente terapéutico hormonal" se utilizan, por ejemplo, fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, alilestrenol, gestrinona, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno antiestrógeno (p. ej., citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno), preparación de píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonista de LH-RH (p. ej., acetato de goserelina, buserelina, acetato de leuprorelina), droloxifeno, epitioestanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidor de aromatasas (p. ej., hidrocloreuro de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorazol, formestano), antiandrogénico (p. ej., flutamida, bicartamida, nilutamida, enzalutamida), inhibidor de la 5 α -reductasa (p. ej., finasterida, epristerida, dutasterida), fármaco de hormona adrenocortical (p. ej., dexametasona, prednisolona, betametasona,

triamcinolona), inhibidor de la síntesis de androgenos (p. ej., abiraterona), retinoide y farmacos que retrasan el metabolismo de retinoides (p. ej., liarozol), hormona de la glandula tiroidea y preparacion de DDS (Sistema de Suministro de Farmacos) de los mismos.

5 Como "agentes quimioterapéuticos", se pueden utilizar agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerosos y agentes anticancerosos derivados de plantas.

10 Como el "agente alquilante", se pueden utilizar, por ejemplo, mostaza nitrogenada, hidroclicloruro de N-óxido de mostaza nitrogenada, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carboquona, tosilato de improsulán, busulfán, hidroclicloruro de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, hidroclicloruro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina, y preparaciones de DDS de los mismos.

15 Como "antimetabolito", por ejemplo, se pueden utilizar mercaptopurina, ribosido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, pemetrexed, enocitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidroclicloruro de ancitabina, farmaco 5-FU (p. ej., fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitofur, capecitabina), aminopterina, nelzarabina, leucovorina de calcio, tabloide, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitofur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofurina, ambamustina, bendamustina y preparaciones de DDS de los mismos.

20 Como "antibiótico antitumoral", por ejemplo, se pueden utilizar actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicina A3, hidroclicloruro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, hidroclicloruro de daunorrubicina, hidroclicloruro de doxorubicina, hidroclicloruro de aclarrubicina, hidroclicloruro de pirarrubicina, hidroclicloruro de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidroclicloruro de zorrubicina, hidroclicloruro de mitoxantrona, hidroclicloruro de idarrubicina y preparaciones de DDS de los mismos (p. ej., liposoma de PEG con doxorubicina encapsulada).

25 Como "fármaco antitumoral derivado de plantas", por ejemplo, se pueden utilizar etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vinorelbina y preparaciones de DDS de los mismos.

30 Como "agente inmunoterapéutico", por ejemplo, se pueden utilizar picibanilo, krestina, esquizoflán, lentinano, ubenimex, interferón, interleucina, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna de BCG, Corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K, procodazol, anticuerpo anti-CTLA4 (p. ej., ipilimumab, tremelimumab), anticuerpo anti-PD-1 (p. ej., nivolumab, pembrolizumab), anticuerpo anti-PD-L1.

35 Los "factores de crecimiento celular" en el "medicamento que inhibe las acciones del factor de crecimiento celular y del receptor del mismo" pueden ser cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que normalmente es un péptido que tiene un peso molecular no superior a 20.000 y que puede presentar la actividad a bajas concentraciones uniéndose a un receptor, y específicamente se pueden utilizar

(1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que EGF (p. ej., TGF α);

40 (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que la insulina (p. ej., insulina, IGF (factor de crecimiento tipo insulínico)-1, IGF-2),

(3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que FGF (p. ej., FGF ácido, FGF alcalino, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10) y

45 (4) otros factores de crecimiento celular (p. ej., CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), herregulina, angiopoyetina).

50 El "receptor del factor de crecimiento celular" puede ser cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados anteriormente, y específicamente, se pueden utilizar receptor de EGF, receptor de heregulina (p. ej., HER3), receptor de insulina, receptor de IGF-1, receptor de IGF-2, receptor de FGF-1 o receptor de FGF-2, receptor de VEGF, receptor de angiopoyetina (p. ej., Tie2), receptor de PDGF y similares.

55 Como "medicamento que inhibe las acciones del factor de crecimiento celular y el receptor del mismo", por ejemplo, se pueden utilizar inhibidor de EGF, inhibidor de TGF α , inhibidor de heregulina, inhibidor de insulina, inhibidor de IGF, inhibidor de FGF, inhibidor de KGF, inhibidor de CSF, inhibidor de EPO, inhibidor de IL-2, inhibidor de NGF, inhibidor de PDGF, inhibidor de TGF β , inhibidor de HGF, inhibidor de VEGF, inhibidor de angiopoyetina, inhibidor de receptor de EGF, inhibidor de HER2, inhibidor de HER4, inhibidor de receptor de insulina, inhibidor de receptor de IGF-1,

inhibidor de receptor de IGF-2, inhibidor de receptor de FGF-1, inhibidor de receptor de FGF-2, inhibidor de receptor de FGF-3, inhibidor de receptor de FGF-4, inhibidor de receptor de VEGF, inhibidor de Tie-2, inhibidor de receptor de PDGF, inhibidor de Abl, inhibidor de Raf, inhibidor de FLT3, inhibidor de c-kit, inhibidor de Src, inhibidor de PKC, inhibidor de Smo, inhibidor de ALK, inhibidor de ROR1, inhibidor de Trk, inhibidor de Ret, inhibidor de mTOR, inhibidor de Aurora, inhibidor de PLK, inhibidor de MEK (MEK1/2), inhibidor de MET, inhibidor de CDK, inhibidor de Akt, inhibidor de ERK, inhibidor de PI3K y similares. Más específicamente, se pueden utilizar anticuerpo anti-VEGF (p. ej., bevacizumab, ramucurumab), anticuerpo anti-HER2 (p. ej., trastuzumab, pertuzumab), anticuerpo anti-EGFR (p. ej., cetuximab, panitumumab, matuzumab, nimotuzumab), anticuerpo anti-HGF, imatinib, erlotinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, lapatinib, vatalanib, ibrutinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, alectinib, vismodegib, axitinib, motesanib, nilotinib, 6-[4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)fenil]-N-[1(R)-feniletil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurina, Tozasertib, fosfato de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorofenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]quinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil (AZD-1152), ácido 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorofenil)-5H-pirrido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoico, sal sódica de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicina (ON-1910Na), volasertib, selumetinib, trametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-0325901), bosutinib, regorafenib, afatinib, idelalisib, ceritinib, dabrafenib y similares.

Además de los fármacos mencionados anteriormente, también se pueden utilizar asparraginasas, aceglatona, hidrocloreuro de procarbazona, sal compleja de protoporfirina-cobalto, hematoporfirina sódica mercúrica, inhibidor de topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán, indotecan, Indimitecan), inhibidor de la topoisomerasa II (p. ej., sobuzoxano), factor inductor de la diferenciación (p. ej., retinoide, vitamina D), otro inhibidor de la angiogénesis (p. ej., fumagilina, extracto de tiburón, inhibidor de COX-2), bloqueador α (p. ej., hidrocloreuro de tamsulosina), ácido bisfosfónico (p. ej., pamidronato, zoledronato), talidomida, lenalidomida, pomalidomida, 5-azacitidina, decitabina, inhibidor del proteasoma (p. ej., bortezomib, carfilzomib, ixazomib), inhibidor de NEDD8 (p. ej., Pevonedistat), inhibidor de UAE, inhibidor de PARP (p. ej., Olaparib, Niraparib, Veliparib, Rucaparib), anticuerpos antitumorales tales como anticuerpo anti-CD20 (p. ej., Rituximab, Obinutuzumab), anticuerpo anti-CCR4 (p. ej., Mogamulizumab) y similares, complejo de anticuerpo y fármaco (p. ej., trastuzumab emtansina, brexiximab vedotina), y similares como fármaco concomitante.

Combinando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, se pueden lograr efectos superiores tales como (1) se puede reducir la dosis en comparación con la administración única del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante, (2) se puede seleccionar el fármaco que se va a combinar con el compuesto de la presente invención según la afección de los pacientes (caso leve, caso grave y similares), (3) se puede establecer un período de tratamiento más largo, (4) se puede diseñar un efecto de tratamiento sostenido, (5) se puede proporcionar un efecto sinérgico mediante un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante, y similares.

A continuación, el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante utilizados combinados se denominan "agente combinado de la presente invención".

Cuando se administra el agente combinado de la presente invención, el período de administración no está limitado y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente, o se pueden administrar a un intervalo de tiempo a un sujeto de administración. Cuando se administra a un intervalo de tiempo, el intervalo varía dependiendo del ingrediente eficaz, la forma de dosificación y el método de administración y, por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, un método en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco concomitante es un ejemplo. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, un método en el que el fármaco concomitante se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención es un ejemplo. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar según la dosis utilizada clínicamente, y se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

Como modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, se pueden mencionar los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan simultáneamente para proporcionar una única preparación que se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en momentos escalonados. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por las diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por las diferentes vías de administración en momentos escalonados (p. ej., el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso), y similares.

La dosis del fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. La razón de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se puede determinar apropiadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, los síntomas, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, se pueden utilizar de 0,01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante por 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Además, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se pueden utilizar combinados con una terapia no farmacológica. Específicamente, el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención se pueden combinar con una terapia no farmacológica tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia presurizada utilizando angiotensina II y similares, (3) terapia génica, (4) terapia hipertérmica, (5) crioterapia, (6) método de cauterización láser, (7) radioterapia.

Por ejemplo, utilizando el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención antes o después de la cirugía mencionada anteriormente o similares, o antes o después de un tratamiento que combina dos o tres tipos de estos, pueden lograrse efectos tales como prevención de la expresión de resistencia, elongación del periodo libre de enfermedad (Supervivencia Libre de Enfermedad), supresión de metástasis o recurrencia del cáncer, prolongación de la vida y similares.

Además, también se pueden combinar un tratamiento por el compuesto de la presente invención o el agente combinado de la presente invención y una terapia de apoyo [(i) administración de diversos antibióticos (p. ej., β -lactamas tales como pansporina y similares, macrólidos tales como claritromicina y similares) para combinación de enfermedades infecciosas, (ii) administración de hiperalimentación intravenosa, preparación de aminoácidos, preparación general de vitaminas para la mejora de la desnutrición, (iii) administración de morfina para aliviar el dolor, (iv) administración de medicamentos que mejoran efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de la concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC, fiebre y similares y (v) administración de medicamentos que suprimen la resistencia del cáncer a múltiples fármacos].

[Ejemplo]

La presente invención se explica adicionalmente en detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos Experimentales y Ejemplos de Formulación que no limitan la presente invención y pueden cambiarse sin apartarse del alcance de la presente invención.

La "temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos indica generalmente el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. La razón para una mezcla disolvente es, a menos que se especifique lo contrario, una razón de mezcla en volumen y % significa % en peso a menos que se especifique lo contrario.

A menos que se indique particularmente, la elución en cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo observación por TLC (Cromatografía de Capa Fina). Para observación por TLC, se utilizó 60F₂₅₄ fabricado por Merck como placa de TLC y el disolvente utilizado como disolvente de elución para cromatografía en columna se utilizó como disolvente de desarrollo. Para la detección, por otra parte, se adoptó un detector UV. En la cromatografía en columna de gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En HPLC preparativa (cromatografía líquida de alto rendimiento), la indicación de C₁₈ significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La razón mostrada para los disolventes de elución es, a menos que se especifique lo contrario, una razón de mezcla en volumen.

Para el análisis de RMN ¹H, se utilizaron soporte lógico ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. A veces no se describen picos muy suaves para protones de un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares.

MS se midió mediante LC/MS. Como método de ionización, se utilizó el método ESI o método APCI. Los datos indican los encontrados. Generalmente, se observan picos de iones moleculares; sin embargo, se pueden observar como un ion fragmento. En el caso de una sal, generalmente, se observa un pico de ion molecular o un pico de ion fragmento de una forma libre.

En los siguientes Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas.

mp. punto de fusión

MS: espectro de masas

M: concentración molar

N: normalidad

CDCl₃: deuterocloroformo

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado

RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de protón

LC/MS: cromatografía líquida/espectrometría de masas de

ESI: ionización por electropulverización

APCI: ionización química a presión atmosférica

5 Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

XANTPHOS: (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina)

TFA: ácido trifluoroacético

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

PdCl₂(dppf): dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)

10 PdCl₂(Anfos)₂: diclorobis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)paladio(II)

Pd(PPh₃)₄: tetraquis trifenilfosfinapaladio (0)

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

15 DME: 1,2-dimetoxietano

MeOH: metanol

DMSO: dimetilsulfóxido

AcOH: ácido acético

NMP: N-metilpirrolidona

20 TEA: trietilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

Ejemplo 199

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea

25 A) (trans-4-((4-bromofenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (1,5 g), 1-bromo-4-yodobenceno (1,98 g), XANTPHOS (0,486 g), 2-metilpropano-2-olato de sodio (1,01 g) y tolueno (30 mL) se desaireó y se sustituyó por argón. A la mezcla se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,385 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo/hexano y NH₃, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,16 g).

MS: [M+H]⁺ 369,1, 371,1.

35 B) (trans-4-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((4-bromofenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,67 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,411 g), carbonato de cesio (2,95 g), DMF (30 mL) y agua (3 mL) se desaireó y se sustituyó por argón. A la mezcla se le añadió PdCl₂(Anfos)₂ (0,304 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,41 g).

MS: [M+H]⁺ 371,2.

C) (trans-4-((bencilcarbamoil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (500 mg), TEA (0,563 mL) y THF (12 mL) se le añadió isocianato de bencilo (0,500 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (610 mg).

MS: [M+H]⁺ 504,3.

D) hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea

A una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (610 mg) y THF (15 mL) se le añadió una solución 4 M de acetato de etilo y ácido clorhídrico (30,3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (533 mg).

MS: [M+H]⁺ 404,2.

E) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxipropil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea

Una mezcla de hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea (207 mg), DIPEA (0,334 mL), 2-cloro-4-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (100 mg) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/heptano y se cristalizó para proporcionar el compuesto del título (34,4 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99-1,20 (2H, m), 1,37 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,55-1,72 (2H, m), 1,72-1,98 (4H, m), 3,25-3,51 (5H, m), 3,87 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,18-4,31 (1H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 5,70-5,91 (1H, m), 7,11-7,52 (9H, m), 7,62 (2H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,06-8,12 (1H, m), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 319

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

A) (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (14,53 mL), 5-bromo-2-fluoropiridina (22,8 g), DIPEA (30,5 g) y NMP (250 mL) se agitó a 180°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (11,62 g). MS: [M+H]⁺ 370,1.

B) (5-bromopiridin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo

Una mezcla de (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (50,96 g), DIPEA (73,3 g), carbonocloridato de 4-nitrofenilo (56,6 g) y THF (600 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (62, 26 g).

MS: [M+H-Boc]⁺ 435,1.

C) (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (5-bromopiridin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (66,54 g), 1-fenilmetanamina (40,4 g) y NMP (500 mL) se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (50,19 g).

MS: $[M+H]^+$ 503,2.

D) (trans-4-((bencilcarbamoil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)-(5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (50,19 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (27,8 g), aducto de $PdCl_2$ (dppf)·diclorometano (4,15 g), una solución acuosa 2 M de carbonato de cesio (100 mL) y DMF (500 mL) se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano), y el sólido obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (42,37 g).

MS: $[M+H]^+$ 505,3.

E) hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

A una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (42,37 g) y THF (700 mL) se le añadió una solución 4 M de acetato de etilo en ácido clorhídrico (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 9 horas. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (40,23 g).

MS: $[M+H]^+$ 405,2.

F) 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (10,01 g), 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (4,34 g), DIPEA (8,8 g) y DMA (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (3,59 g).

MS: $[M+H]^+$ 542,2.

G) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

A una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (150 mg) y NMP (3 mL) se le añadieron oxetan-3-amina (40,5 mg) y DIPEA (0,147 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (113 mg).

RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,21-1,57 (4H, m), 1,67-1,94 (4H, m), 3,34-3,64 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,09-4,27 (3H, m), 4,53-4,72 (4H, m), 4,74-5,03 (1H, m), 6,45-6,54 (1H, m), 7,15-7,33 (6H, m), 7,36-7,64 (1H, m), 7,93-8,08 (3H, m), 8,13-8,21 (1H, m), 8,23-8,31 (1H, m), 8,73-8,81 (1H, m).

Ejemplo 440

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (100 mg), ácido (5-(metilsulfonil)piridin-3-il)borónico (55,6 mg), $PdCl_2(Anfos)_2$ (12,41 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de cesio (0,184 mL) y NMP (3 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo). El residuo se purificó mediante HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en acetato de amonio 5 mM)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, se cristalizó en DMSO y agua para proporcionar el compuesto del título (30,3 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36-1,57 (4H, m), 1,75-2,06 (4H, m), 3,34-3,41 (3H, m), 3,59-3,77 (1H, m), 3,84-3,94 (3H, m), 4,09-4,32 (3H, m), 6,44-6,59 (1H, m), 7,14-7,35 (6H, m), 7,94-8,03 (2H, m), 8,22-8,29 (1H, m), 8,49-8,67 (1H, m), 8,70-8,78 (2H, m), 8,78-8,87 (1H, m), 9,22-9,27 (1H, m), 9,29-9,37 (1H, m).

Ejemplo 469

5 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

A) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

10 Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (168,7 mg), 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg), PdCl₂(Anfos)₂ (22,04 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,311 mL), DME (1,2 mL) y DMF (0,6 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La materia insoluble se retiró por filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (210 mg).

15 MS: [M+H]⁺ 672,5.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

20 Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (210 mg), solución metanólica de ácido clorhídrico 2 M (0,469 mL) y metanol (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (43,2 mg).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,59 (4H, m), 1,75-2,03 (4H, m), 2,29 (3H, d, J = 4,1 Hz), 3,55-3,73 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,20 (3H, d, J = 5,7 Hz), 6,49-6,60 (2H, m), 7,15-7,34 (6H, m), 7,94-8,16 (3H, m), 8,24-8,31 (1H, m), 8,59 (1H, d, J = 13,0 Hz), 8,73-8,82 (1H, m), 13,11-13,22 (1H, m).

Ejemplo 482

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

30 Una mezcla de hidrocloreuro de 3-metilazetidín-3-ol (22,91 mg), DIPEA (0,097 mL), 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (75 mg) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (48 mg).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (7H, s), 1,79 (3H, s ancho), 1,92 (1H, s ancho), 3,36-3,73 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,19 (7H, d, J = 5,95 Hz), 5,66 (1H, d, J = 13,79 Hz), 6,45-6,55 (1H, m), 7,16-7,31 (6H, m), 7,51 (1H, dd, J = 18,32, 7,84 Hz), 7,95-8,02 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 16,63 Hz), 8,26 (1H, d, J = 3,31 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 3,76 Hz).

Ejemplo 483

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea

40 A) (trans-4-((bencilcarbamoil)(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

45 Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(4-bromofenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,5 g), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (1,755 g), aducto de PdCl₂(dppf)-cloruro de metileno (0,406 g), carbonato de cesio (3,24 g), agua (5 mL) y DMF (50 mL) se agitó en una atmósfera de argón a 90°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,09 g).

MS: [M+H]⁺ 531,3.

50 B) hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoyl)-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,09 g), solución 4 M de acetato de etilo y ácido clorhídrico (50 mL) y MeOH (90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el precipitado se suspendió en acetato de etilo y éter diisopropílico y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (1,67 g).

MS: $[M+H]^+$ 431,2.

C) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea

Una mezcla de hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea (107,1 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (58,4 mg), DIPEA (148 mg) y NMP (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) y se cristalizó en etanol y hexano para proporcionar el compuesto del título (17,1 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99-1,21 (2H, m), 1,26-1,49 (2H, m), 1,73-1,96 (4H, m), 3,37-3,48 (1H, m), 3,52 (3H, s), 4,16 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 4,19-4,37 (1H, m), 4,49-4,70 (4H, m), 4,71-5,05 (1H, m), 5,72-5,94 (1H, m), 6,41-6,58 (1H, m), 7,12-7,43 (7H, m), 7,53-7,92 (4H, m), 7,93-8,09 (1H, m), 8,10-8,31 (2H, m).

Ejemplo 485

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

A) 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitrilo

A una mezcla de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 25,3 mg) y THF (8 mL) se le añadió oxetan-3-ol (46,8 mg) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla se le añadió 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (58 mg).

MS: $[M+H]^+$ 212,0.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (101 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitrilo (58 mg), DIPEA (0,14 mL) y DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (59 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30-1,56 (4H, m), 1,73-1,91 (4H, m), 3,60 (1H, dt, $J = 12,18, 6,09$ Hz), 3,34-3,49 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,13-4,23 (3H, m), 4,56-4,64 (2H, m), 4,72-4,78 (1H, m), 4,80-4,91 (1H, m), 5,53-5,62 (1H, m), 6,45-6,52 (1H, m), 7,16-7,32 (6H, m), 7,97-8,07 (2H, m), 8,21-8,32 (1H, m), 8,47-8,51 (1H, m), 8,76 (1H, dd, $J = 4,18$ Hz).

Ejemplo 495

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

A) (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (20 g) y 1-butanol (100 mL) se le añadieron 2,5-dibromopirazina (26,6 g) y DIPEA (24,1 g), y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (22,8 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 315,1.

B) (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,1 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (936 mg), PdCl₂(dppf) (220 mg), carbonato de cesio (2 g), agua y dioxano (1:10) (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (810 mg). MS: [M+H]⁺ 373,3.

C) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo

A una solución de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (9 g) en THF (80 mL) se le añadieron carbonocloridato de 4-nitrofenilo (7,3 g) y DIPEA (6,2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (10,2 g).

EM: [M+H-tBu] 482,2.

D) (trans-4-((bencilcarbamoyl)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (10 g), 1-fenilmetanamina (12 g) y DMF (20 mL) se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,7 g).

MS: [M+H]⁺ 506,3.

E) trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoyl)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (3,70 g), TFA (5 mL) y diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,7 g).

MS: [M+H]⁺ 406,4.

F) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de 2-cloro-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-5-carbonitrilo (45,6 mg), trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (80 mg), DIPEA (0,134 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (25 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36-1,55 (4H, m), 1,80-1,93 (3H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 3,52-3,78 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,16-4,30 (3H, m), 6,79-6,87 (1H, m), 7,18-7,33 (5H, m), 8,07-8,18 (3H, m), 8,39-8,53 (3H, m), 8,78 (1H, d, J = 10,20 Hz), 8,91 (1H, dd, J = 11,38, 1,37 Hz).

Ejemplo 527

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea

A) 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo

A una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (2,36 g) y THF (50 mL) se le añadió oxetan-3-amina (0,991 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (753, 2 mg). MS: [M+H]⁺ 211,0.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea

A una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (54,8 mg), hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea (104,3 mg) y NMP (2 mL) se le añadió DIPEA (153 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en etanol y hexano para proporcionar el compuesto del título (37 mg).

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,20 (2H, m), 1,28-1,49 (2H, m), 1,69-1,97 (4H, m), 3,44 (1H, cd, J = 7,0, 5,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,24 (1H, t, J = 11,6 Hz), 4,32-4,70 (4H, m), 4,72-5,04 (1H, m), 5,70-5,89 (1H, m), 7,09-7,21 (5H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,33-7,69 (3H, m), 7,84-7,92 (1H, m), 7,93-8,06 (1H, m), 8,11-8,22 (2H, m).

Ejemplo 530

10 **3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea**

A) (trans-4-((bencilcarbamoil)(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

15 Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)-(4-bromofenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (6,2 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (2,8 g), Pd(PPh₃)₄ (0,72 g), carbonato de potasio (2,6 g), dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g).

MS: [M+H]⁺ 531,1.

B) Hidrocloruro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea

20 Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (4,2 g) y una solución de dioxano en ácido clorhídrico 4 M (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,1 g).

MS: [M+H]⁺ 431,3.

25 **C) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea**

30 A una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (53,6 mg), hidrocloruro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea (111,2 mg) y NMP (2 mL) se le añadió DIPEA (0,207 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano. El cristal en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃, acetato de etilo/metanol) y se cristalizó en etanol y hexano para proporcionar el compuesto del título (29,1 mg).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06-1,23 (2H, m), 1,26-1,48 (2H, m), 1,73-1,96 (4H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,46 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,20-4,31 (1H, m), 4,47-4,61 (3H, m), 4,68 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,73-5,03 (1H, m), 5,88-6,03 (1H, m), 6,56-6,67 (1H, m), 6,69-6,80 (1H, m), 7,10-7,66 (8H, m), 7,74-7,89 (3H, m), 7,92-8,07 (1H, m), 8,13-8,21 (1H, m).

40 Ejemplo 532

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea

A) (trans-4-((6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

45 Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (20 g), 3,6-dibromopiridazina (26,6 g), DIPEA (24,1 g) y 1-butanol (100 mL) se agitó con calentamiento a reflujo durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (26,4 g).

50 MS: [M+H]⁺ 371,1.

B) (6-bromopiridazin-3-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo

A una mezcla de (trans-4-((6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (20 g) y THF (100 mL) se le añadieron carbonocloridato de 4-nitrofenilo (13 g) y DIPEA (13,9 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (28,9 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 480,1.

C) (trans-4-((bencilcarbamoil)(6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (6-bromopiridazin-3-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (28,9 g), 1-fenilmetanamina (6,9 g) y THF (100 mL) se agitó a 50°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (7,2 g). MS: $[M+H]^+$ 504,3.

D) (trans-4-((bencilcarbamoil)(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (343 mg), $PdCl_2(dppf)$ (50 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (211 mg), carbonato de cesio (443 mg), dioxano y agua (10:1) (10 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (220 mg).

MS: $[M+H]^+$ 506,4.

E) hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,8 g) y solución de dioxano en ácido clorhídrico 4 M (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 406,3.

F) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea

A una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (49,6 mg), hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea (99 mg) y NMP (2 mL) se le añadió DIPEA (0,195 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) y se cristalizó en etanol y hexano para proporcionar el compuesto del título (40,6 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25-1,59 (4H, m), 1,85 (4H, d, J = 12,9 Hz), 3,37-3,69 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,14-4,36 (3H, m), 4,49-4,72 (4H, m), 4,76-5,07 (1H, m), 6,87 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,11-7,36 (5H, m), 7,38-7,69 (2H, m), 7,88-8,11 (2H, m), 8,11-8,24 (2H, m), 8,40-8,57 (1H, m).

Ejemplo 536**3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea****A) 2-(metilsulfanil)-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (0,98 g), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,615 g), $PdCl_2(Anfos)_2$ (0,374 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (5,28 mL) y DME (13 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La materia insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43-1,57 (3H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,22-2,39 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,43-3,55 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 6,02 (1H, dd, J = 9,3, 2,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,18 (1H, s).

B) 2-(metilsulfanil)-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo

Una mezcla de 2-(metilsulfanil)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo (0,8 g), solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (1,327 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,33 g). MS: $[M+H]^+$ 218,1.

C) 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo

A una mezcla de 2-(metilsulfanil)-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo (49 mg) y acetonitrilo (5 mL) se le añadió dicloruro de sulfuro (152 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (22,6 mg).

MS: $[M+H]^+$ 240,0.

D) 3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitrilo (22,6 mg), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (41,4 mg), carbonato de potasio (26 mg) y DMF (1 mL) se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a través de una columna de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (13 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,53 (4H, m), 1,75-2,03 (4H, m), 3,58-3,77 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,15-4,30 (3H, m), 6,47-6,57 (1H, m), 7,15-7,36 (6H, m), 7,96-8,03 (2H, m), 8,14-8,19 (1H, m), 8,23-8,31 (2H, m), 8,62-8,79 (2H, m), 13,72-13,84 (1H, m).

Ejemplo 538**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea**

Una mezcla de hidrocloruro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea (40,7 mg), 2-cloro-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-5-carbonitrilo (25 mg), DIPEA (0,08 mL) y DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (23,8 mg). RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,39-1,60 (4H, m), 1,81-2,22 (4H, m), 3,55-3,75 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,19-4,34 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 4,89 Hz), 7,18-7,33 (5H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,56 Hz), 7,97 (1H, t, J = 8,64 Hz), 8,09 (1H, t, J = 4,20 Hz), 8,16 (2H, t, J = 4,67 Hz), 8,45-8,54 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 8,31 Hz).

Ejemplo 539**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea**

A una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (30,5 mg), trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (72,1 mg) y NMP (1,5 mL) se le añadió DIPEA (0,121 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (21,9 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26-1,46 (4H, m), 1,73-1,93 (4H, m), 3,36-3,64 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,20 (3H, d, J = 5,9 Hz), 4,52-5,06 (5H, m), 6,73-6,87 (1H, m), 7,11-7,65 (6H, m), 7,91-8,22 (3H, m), 8,35-8,46 (2H, m), 8,82-8,95 (1H, m).

Ejemplo 542**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea****A) 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea**

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (0,368 g), hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea (0,85 g), DIPEA (1,243 g) y DMA (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (223,8 mg).

MS: [M+H]⁺ 543,2.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea

Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea (78 mg), 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (46,2 mg), PdCl₂(Anfos)₂ (10,17 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,144 mL), DME (1 mL) y DMF (0,5 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La materia insoluble se retiró por filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (86 mg).

MS: [M+H]⁺ 673,3.

C) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea

Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea (86 mg) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (27,8 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,62 (4H, m), 1,78-2,04 (4H, m), 2,23-2,32 (3H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,17-4,35 (3H, m), 6,54-6,61 (1H, m), 6,84-6,94 (1H, m), 7,16-7,36 (5H, m), 7,52 (1H, dd, J = 9,0, 4,7 Hz), 7,92-8,02 (1H, m), 8,05-8,22 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 10,8 Hz), 13,11-13,23 (1H, m).

Ejemplo 552**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea****A) 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea**

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (236 mg), trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (641,2 mg), DIPEA (1,078 mL) y DMA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (192,9 mg).

MS: [M+H]⁺ 543,2.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (64,9 mg), 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (38,4 mg), PdCl₂(Anfos)₂ (8,46 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,12 mL), THF (0,5 mL) y DMF (0,25 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La materia insoluble se retiró por filtración y el producto

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (61,1 mg).

MS: [M-H]⁻ 671,3.

C) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (61,1 mg) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,55 (4H, m), 1,80-2,01 (4H, m), 2,24-2,32 (3H, m), 3,58-3,76 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,16-4,32 (3H, m), 6,58 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,76-6,87 (1H, m), 7,15-7,35 (5H, m), 8,04-8,16 (2H, m), 8,39-8,45 (2H, m), 8,59 (1H, d, J = 13,0 Hz), 8,87-8,94 (1H, m), 13,11-13,21 (1H, m).

Ejemplo 553

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

A) (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (1,376 g), (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (3 g), PdCl₂ (Anfos)₂ (0,401 g), solución acuosa de carbonato de cesio 2 M (5,96 mL) y DMF (60 mL) se agitó a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (2,62 g).

MS: [M+H]⁺ 533,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2,12 g) y TFA (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1,722 g).

MS: [M+H]⁺ 433,3.

C) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (35 mg), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (41,4 mg), DIPEA (0,067 mL) y NMP (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃, acetato de etilo/hexano) y HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetónitrilo (basado en bicarbonato de amonio 5 mM)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, y el sólido obtenido se trató con acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,46 (2H, m), 1,46-1,66 (2H, m), 1,75-1,93 (4H, m), 3,38-3,65 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,15-4,29 (3H, m), 4,55-5,06 (5H, m), 6,75-6,88 (1H, m), 7,18-7,41 (6H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,13 Hz), 7,95-8,09 (1H, m), 8,15-8,24 (2H, m), 8,88-8,92 (1H, m), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 566

3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea

5 **A) 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea**

10 A una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,48 g), dicloroetano y terc-butanol (1:1) (15 mL) se le añadió una solución 1 M de cloruro de cinc en tetrahidrofurano (13,6 mL) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y se añadieron hidrocloreto de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (600 mg) y TEA (275 mg) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en ácido trifluoroacético al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

MS: [M+H]⁺ 585,2.

15 **B) 3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea**

20 Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (60 mg), 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano (12,8 mg), DIPEA (40,1 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en ácido trifluoroacético al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (25,2 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,43 (4H, m), 1,79-1,81 (3H, m), 1,94-1,97 (1H, m), 2,13-2,15 (2H, m), 3,49 (3H, t, J = 6,4 Hz), 3,70 (2H, s), 3,89 (3H, s), 4,18-4,20 (3H, m), 4,48-4,51 (4H, m), 6,49-6,51 (1H, m), 7,17-7,23 (5H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,99-8,02 (2H, m), 8,10-8,15 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,76-8,78 (1H, m).

Ejemplo 574

25 **3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea**

30 Una mezcla de 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea (55,0 mg), oxetan-3-amina (7,56 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en ácido trifluoroacético al 0,1%)) para proporcionar el compuesto del título (21,6 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,41 (4H, m), 1,79-1,90 (4H, m), 3,31-3,53 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,14-4,20 (3H, m), 4,56-4,71 (4H, m), 4,76-4,97 (1H, m), 6,49-6,54 (1H, m), 7,06-7,37 (8H, m), 7,98-8,06 (3H, m), 8,26-8,28 (1H, m), 8,76-8,78 (1H, m).

Ejemplo 575

35 **3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea**

A) (trans-4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

40 Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (28,3 g), 5-bromo-2-cloropirimidina (25 g), DIPEA (56 mL) y 1-butanol (150 mL) se agitó a 110°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron etanol (100 mL) y agua (100 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y 2-propanol para proporcionar el compuesto del título (41,5 g).

MS: [M+H-tBu]⁺ 315,0.

B) (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo

45 A una mezcla de (trans-4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (9,17 g), DIPEA (17,25 mL) y THF (120 mL) se le añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (15,96 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La materia insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (13,02 g). MS: [M+H-tBu]⁺ 480,0.

50

C) (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (13,02 g) y NMP (150 mL) se le añadió 1-fenilmetanamina (7,8 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (8,1 g).

MS: [M+H]⁺ 504,1.

D) (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,7 g), PdCl₂(dppf) (310 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,7 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,37 mL) y DME (50 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 6 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,435 g).

MS: [M+H]⁺ 506,3.

E) hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea

A una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (112,5 mg) y THF (1 mL) se le añadió una solución 4 M de acetato de etilo en ácido clorhídrico (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (92,3 mg).

MS: [M+H]⁺ 406,1.

F) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea

A una mezcla de 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (36,1 mg), hidrocloreuro de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea (46,1 mg) y NMP (2 mL) se le añadió DIPEA (0,091 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se añadió 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (17,1 mg). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo y etanol para proporcionar el compuesto del título (31,7 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,49 (2H, m), 1,62-2,01 (4H, m), 2,07-2,28 (2H, m), 3,51-3,83 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,32-4,74 (7H, m), 4,76-5,06 (1H, m), 7,16-7,38 (5H, m), 7,40-7,73 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,97-8,14 (1H, m), 8,15-8,32 (2H, m), 8,78-8,91 (2H, m), 9,03 (1H, t, J = 5,7 Hz).

Ejemplo 577**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea****A) 4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (966 mg), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (3,22 g), PdCl₂(Anfos)₂ (193,8 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (5,2 mL) y DME (30 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La materia insoluble se retiró por filtración, se añadió solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico al producto filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trató con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (629,9 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2, 57 (3H, s), 2, 60 (3H, s), 8, 37 (1H, s ancho), 8, 95 (1H, s), 13, 36 (1H, s ancho).

B) 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carbonitrilo

A una mezcla de 4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitrilo (164,5 mg) y ácido acético (10 mL) se añadió dicloruro de sulfurilo (0,288 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (103,9 mg).

MS: [M+H]⁺ 220,1.

C) 3-bencil-1-((trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de DIPEA (0,12 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (74 mg), 2-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carbonitrilo (37,6 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (12,8 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36-1,68 (4H, m), 1,77-2,06 (4H, m), 2,16-2,80 (3H, m), 3,54-3,74 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,17-4,31 (3H, m), 6,70-6,93 (1H, m), 7,18-7,36 (6H, m), 7,87-8,48 (3H, m), 8,54-8,61 (1H, m), 8,90 (1H, t, J = 3,36 Hz), 9,02-9,07 (2H, m), 12,94-13,23 (1H, m).

Ejemplo 581

(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

A) (5-bromopiridin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo

A una mezcla de (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (5,08 g) y THF (70 mL) se le añadieron DIPEA (7,31 mL) y carbonocloridato de bencilo (3,09 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron adicionalmente DIPEA (7,31 mL) y carbonocloridato de bencilo (3,09 mL), y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,2 g). MS: [M+H]⁺ 504,2.

B) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de (5-bromopiridin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (5 g), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (2,289 g), PdCl₂(dppf) (0,725 g), carbonato de cesio (6,46 g) y DMF (100 mL) se agitó a 110°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,83 g).

MS: [M+H]⁺ 534,2.

C) (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo (200 mg) y TFA (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (34 mg).

MS: [M+H]⁺ 434,2.

D) (trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de DIPEA (0,055 mL), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo (34 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (18,17 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,2 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,44 (2H, m), 1,48-1,73 (2H, m), 1,80-1,99 (4H, m), 3,35-3,67 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,08 (1H, s ancho), 4,55-4,98 (5H, m), 5,12 (2H, s), 7,17-7,65 (7H, m), 7,90-8,26 (3H, m), 8,84-8,92 (1H, m), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 582

1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo (3,48 g), paladio al 10%-carbono (1,5 g) y MeOH (400 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,599 g).

MS: [M+H]⁺ 400,3.

B) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,05 g), DIPEA (2 mL) y THF (25 mL) se le añadió carbonocloridato de 4-nitrofenilo (1,59 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La materia insoluble se retiró por filtración y el producto filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,44 g). MS: [M+H]⁺ 565,3.

C) (trans-4-(((2-fluorobencil)carbamoil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (185 mg), 1-(2-fluorofenil)metanamina (123 mg) y NMP (10 mL) se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (180 mg).

MS: [M+H]⁺ 551,1.

D) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-(((2-fluorobencil)carbamoil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (180 mg) y TFA (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

MS: [M+H]⁺ 451,3.

E) 1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de DIPEA (0,093 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (60 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (30,9 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (20,8 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,44 (2H, m), 1,44-1,65 (2H, m), 1,75-1,93 (4H, m), 3,36-3,64 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,13-4,30 (3H, m), 4,54-4,72 (4H, m), 4,74-5,01 (1H, m), 6,72-6,84 (1H, m), 7,01-7,72 (6H, m), 7,84-8,09 (1H, m), 8,15-8,26 (2H, m), 8,89-8,94 (1H, m), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 587**N-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida****A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(fenoxiacetil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (500 mg), DIPEA (0,7 mL) y THF (10 mL) se le añadió cloruro de fenoxiacetilo (0,35 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (660 mg).

MS: [M+H]⁺ 534,3.

B) N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(fenoxiacetil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (655 mg) y acetonitrilo (3 mL) se le añadió TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (520 mg). MS: [M+H]⁺ 434,2.

C) N-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida

Una mezcla de DIPEA (0,063 mL), N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida (39 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (20,84 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (14,7 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,55 (4H, m), 1,79-2,01 (4H, m), 3,38-3,65 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,24-4,46 (3H, m), 4,54-4,72 (4H, m), 4,74-5,03 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 7,84 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,25 Hz), 7,24 (2H, t, J = 7,32 Hz), 7,35-7,72 (2H, m), 7,91-8,09 (1H, m), 8,13-8,21 (1H, m), 8,30-8,39 (1H, m), 8,94-9,03 (1H, m), 9,04-9,13 (2H, m).

Ejemplo 588**3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea****A) 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina**

A una mezcla de oxetan-3-ol (1,88 g) y THF (100 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 1,133 g) a 0°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 min y se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (5,23 g) y THF (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (782,7 mg).

MS: [M+H]⁺ 255,0.

B) 3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea

Una mezcla de DIPEA (0,081 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (50 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (32,4 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (7,1 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,49 (2H, m), 1,49-1,72 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 3,30 (1H, s), 3,98 (3H, s), 4,14-4,28 (3H, m), 4,50-4,64 (2H, m), 4,74-4,93 (2H, m), 5,51-5,65 (1H, m), 6,50-6,95 (1H, m), 7,11-7,44 (6H, m), 7,71-8,03 (1H, m), 8,15-8,27 (1H, m), 8,28-8,37 (1H, m), 8,88-8,95 (1H, m), 9,05 (2H, d, J = 2,08 Hz).

Ejemplo 589**3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea****A) 2-cloro-N-(oxetan-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina**

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (4,8 g), DIPEA (7,7 mL) y THF (100 mL) se le añadió oxetan-3-amina (1,552 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g).

MS: [M+H]⁺ 254,0.

B) 3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea

Una mezcla de DIPEA (0,162 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (100 mg), 2-cloro-N-(oxetan-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (64,5 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (16,6 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24-1,42 (2H, m), 1,42-1,69 (2H, m), 1,76-1,94 (4H, m), 3,37-3,68 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,15-4,27 (3H, m), 4,54-4,72 (4H, m), 4,75-5,00 (1H, m), 6,64-6,89 (1H, m), 7,08-7,37 (8H, m), 8,00-8,05 (1H, m), 8,22 (1H, dd, J = 8,31, 2,64 Hz), 8,90 (1H, s), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 592**3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiazepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea****A) 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azepan-4-ol**

A una mezcla de hidrocloreto de azepan-4-ol (680 mg), DIPEA (2,39 mL) y THF (30 mL) se le añadió una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (993 mg) y THF (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (201,5 mg).

MS: [M+H]⁺ 296,2.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiazepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de DIPEA (0,081 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (50 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)azepan-4-ol (37,6 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) y HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 5 mM)) para proporcionar el compuesto del título (6 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-2,04 (14H, m), 3,38-3,73 (6H, m), 3,98 (3H, s), 4,15-4,28 (3H, m), 4,51 (1H, d, J = 3,97 Hz), 6,65-7,09 (1H, m), 7,18-7,34 (7H, m), 8,11-8,23 (2H, m), 8,89 (1H, d, J = 1,89 Hz), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 595**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea**

Una mezcla de DIPEA (0,07 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (50 mg), 2-cloro-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (35 mg) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (34,8 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,72 (8H, m), 1,74-2,01 (6H, m), 3,40-3,82 (6H, m), 3,98 (3H, s), 4,22 (3H, d, J = 5,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,73-7,59 (8H, m), 8,12-8,25 (2H, m), 8,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 596**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea****A) (trans-4-((bencilcarbamoil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (2 g), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (1,221 g), PdCl₂(dppf) (0,29 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (3,96 mL) y DME (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 hr. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,86 g).

MS: [M+H]⁺ 534,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea

5 Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,86 g) y TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,26 g).

10 MS: [M+H]⁺ 434,2.

C) 2-cloro-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

A una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitrilo (2,22 g), DIPEA (6,7 mL) y THF (30 mL) se le añadió una mezcla de hidrocloreuro de azepan-4-ol (1,93 g) y DMF (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico, y el cristal se separó por filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en acetato de amonio 5 mM)). La fracción obtenida se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (971 mg).

MS: [M+H]⁺ 253,1.

D) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea

25 Una mezcla de DIPEA (0,07 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea (50 mg), 2-cloro-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (35 mg) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (71 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-2,17 (14H, m), 3,53-3,85 (6H, m), 3,97 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,47-4,64 (2H, m), 7,19-7,63 (6H, m), 8,13-8,30 (1H, m), 8,93-9,03 (4H, m), 9,05-9,17 (1H, m).

Ejemplo 599

(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

35 Una mezcla de DIPEA (0,081 mL), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo (50 mg), 2-cloro-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (32,1 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (29,1 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,48 (2H, m), 1,48-1,70 (6H, m), 1,80-2,00 (6H, m), 3,38-3,79 (6H, m), 3,98 (3H, s), 4,01-4,20 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 3,87 Hz), 5,12 (2H, s), 7,25-7,61 (7H, m), 8,14-8,25 (2H, m), 8,88 (1H, d, J = 3,59 Hz), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 600

(trans-4-((4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo

A) (1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-3-fluoroazetidín-3-il)metanol

A una mezcla de (3-fluoroazetidín-3-il)metanol (500 mg), DIPEA (1,69 mL) y THF (30 mL) se le añadió una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,053 g) y acetonitrilo (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (371 mg).

MS: $[M+H]^+$ 286,0.

5 B) (trans-4-((4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de DIPEA (0,09 mL), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de bencilo (55,6 mg), (1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-fluoroazetidín-3-il)metanol (36,6 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (18 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27-1,47 (2H, m), 1,49-1,67 (2H, m), 1,80-2,04 (4H, m), 3,46-3,75 (3H, m), 3,98 (3H, s), 4,00-4,13 (3H, m), 4,24 (2H, dd, J = 19,17, 10,76 Hz), 5,12 (2H, s), 5,30-5,37 (1H, m), 7,22-7,48 (7H, m), 8,06-8,16 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 5,67 Hz), 8,86-8,91 (1H, m), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 603

15 (trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de bencilo

A) 2-cloro-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo

A una mezcla de (3-fluoroazetidín-3-il)metanol (500 mg), DIPEA (1,69 mL) y THF (10 mL) se le añadió una mezcla de 2,4-dicloropirimidín-5-carbonitrilo (845 mg) y acetonitrilo (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (187 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,75 (2H, dd, J = 21,1, 6,0 Hz), 4,12-4,88 (4H, m), 5,39 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,63 (1H, s).

B) (trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de DIPEA (0,084 mL), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de bencilo (52 mg), 2-cloro-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo (29,1 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (24,5 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,45 (2H, m), 1,45-1,69 (2H, m), 1,78-2,00 (4H, m), 3,44-3,77 (3H, m), 3,98 (3H, s), 4,03-4,40 (5H, m), 5,11 (2H, s), 5,31-5,37 (1H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,26, 6,09 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 17,99, 7,70 Hz), 8,18-8,26 (2H, m), 8,88 (1H, dd, J = 6,99, 2,45 Hz), 9,04 (2H, d, J = 3,21 Hz).

Ejemplo 605

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metiloxetan-3-il)amino)-pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-2-il)urea

Una mezcla de DIPEA (0,071 mL), 3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridín-2-il)urea (73,1 mg), 3-metiloxetan-3-amina (14,1 mg) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 60°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (62,1 mg).

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,50 (4H, m), 1,52-1,60 (3H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 3,21-3,42 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,10-4,33 (5H, m), 4,58-4,72 (2H, m), 6,43-6,58 (1H, m), 7,14-7,63 (7H, m), 7,69-7,90 (1H, m), 7,96-8,04 (2H, m), 8,12-8,19 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 606**3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea****A) 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina**

- 5 A una mezcla de oxetan-3-ol (1,88 g) y THF (100 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 1,133 g) a 0°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 min y se añadió a una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (5,23 g) y THF (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó,
- 10 se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (782,7 mg).

MS: [M+H]⁺ 255,0.

- 15 **B) 3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea**

- Una mezcla de DIPEA (0,161 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea (100 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (58,7 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el
- 20 compuesto del título (45,8 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,50 (2H, m), 1,77-2,01 (4H, m), 2,04-2,20 (2H, m), 3,43-3,88 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,85 Hz), 4,50-4,67 (3H, m), 4,82-4,91 (2H, m), 5,64 (1H, dt, J = 18,55, 5,83 Hz), 7,15-7,43 (5H, m), 7,72-8,09 (1H, m), 8,34-8,47 (1H, m), 8,95-9,05 (4H, m), 9,06-9,17 (1H, m).

Ejemplo 608

- 25 **(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo**

A) (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo

- Una mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de 4-nitrofenilo (22,7 g), fenilmetanol (18,3 g), carbonato de potasio (20,4 g) y DMF (80 mL) se agito en una atmosfera de nitrógeno a 90°C durante 7 h. La mezcla de reacción se retiró por filtración y se extrajo con acetato de etilo. La materia insoluble se
- 30 retiró por filtración, se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trató con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (16,2 g).

MS: [M+H]⁺ 505,1.

- 35 **B) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo**

- Una mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamato de bencilo (8 g), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (4,87 g), PdCl₂(dppf) (1,15 g), solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (30 mL) y DME (100 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con
- 40 salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se trató con acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (5,47 g).

MS: [M+H]⁺ 535,1.

C) (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo

- 45 A una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (5,2 g) y acetonitrilo (10 mL) se le añadió gota a gota TFA (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporo a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a
- 50 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1,51 g).

MS: [M+H]⁺ 435,3.

D) (trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo

Una mezcla de DIPEA (0,07 mL), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (50 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (35 mg) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (59,1 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,48 (2H, m), 1,56-1,78 (2H, m), 1,81-1,97 (4H, m), 3,41-3,73 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,08-4,20 (1H, m), 4,55-4,72 (4H, m), 4,77-5,02 (1H, m), 5,15 (2H, s), 7,24-7,68 (6H, m), 7,96-8,12 (1H, m), 8,14-8,26 (1H, m), 9,08-9,14 (2H, m), 9,20-9,29 (2H, m).

Ejemplo 609**3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea**

Una mezcla de DIPEA (0,162 mL), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (100 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitrilo (48,9 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (21,2 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,50 (2H, m), 1,50-1,67 (2H, m), 1,76-1,93 (4H, m), 3,39-3,71 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,15-4,29 (3H, m), 4,55-4,66 (2H, m), 4,72-4,89 (2H, m), 5,53-5,63 (1H, m), 6,81 (1H, dt, J = 18,81, 5,98 Hz), 7,18-7,36 (6H, m), 8,00-8,37 (2H, m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,90 (1H, dd, J = 3,60 Hz), 9,04 (2H, d, J = 2,74 Hz).

Ejemplo 610**1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)urea****A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)((piridin-2-ilmetil)carbamoil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (720 mg), 1-(piridin-2-il)metanamina (414 mg) y NMP (15 mL) se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (681 mg).

MS: [M+H]⁺ 534,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea

Una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)((piridin-2-ilmetil)carbamoil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (681 mg) y TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, hexano/acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (486 mg).

MS: [M+H]⁺ 434,2.

C) 1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)urea

Una mezcla de DIPEA (0,135 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea (84 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (52,4 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (75,4 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,70 (4H, m), 1,80-1,95 (4H, m), 3,40-3,75 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,16-4,36 (3H, m), 4,51-4,61 (2H, m), 4,75-4,89 (2H, m), 5,54-5,64 (1H, m), 6,82-6,92 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 6,23 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,93 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,31, 5,67 Hz), 7,73-8,08 (2H, m), 8,25 (1H, td, J = 7,60, 2,55 Hz), 8,33 (1H, d, J = 4,91 Hz), 8,46 (1H, d, J = 4,91 Hz), 8,93 (1H, dd, J = 5,29, 2,55 Hz), 9,06 (2H, d, J = 2,36 Hz).

Ejemplo 611**(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo**

Una mezcla de DIPEA (0,07 mL), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (50 mg), 2-cloro-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (32 mg) y DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (29,2 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (2H, s ancho), 1,64 (5H, s ancho), 1,80-1,99 (6H, m), 3,44-3,84 (7H, m), 3,99 (3H, s), 4,13 (1H, s ancho), 4,58 (1H, s ancho), 5,15 (2H, s ancho), 7,25-7,58 (6H, m), 8,11-8,25 (1H, m), 9,11 (2H, s), 9,24 (2H, s ancho).

Ejemplo 612**3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea****A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,5 g), ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico (0,933 g), PdCl₂(dppf) (0,302 g), solución acuosa 2 M de carbonato de cesio (5,05 mL) y DME (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 2 hr. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y THF. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,41 g).

MS: [M+H]⁺ 401,2.

B) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo

Una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (500 mg), carbonocloridato de 4-nitrofenilo (755 mg), DIPEA (1,308 mL) y THF (50 mL) se agitó a 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (412 mg).

MS: [M+H]⁺ 566,2.

C) (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (420 mg), 1-fenilmetanamina (0,244 mL) y NMP (10 mL) se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (340 mg). MS: [M+H]⁺ 534,3.

D) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (340 mg) y TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (220 mg). MS: [M+H]⁺ 434,2.

E) 3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea

Una mezcla de DIPEA (0,101 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea (50 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (32,3 mg) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (10

mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,47 (2H, m), 1,47-1,66 (2H, m), 1,78-1,98 (4H, m), 3,22-3,70 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,20-4,33 (3H, m), 4,51-4,62 (2H, m), 4,76-4,90 (2H, m), 5,54-5,64 (1H, m), 7,11-7,35 (6H, m), 7,70-8,06 (1H, m), 8,33 (1H, d, J = 5,10 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 7,18, 1,32 Hz), 9,22 (1H, d, J = 6,83 Hz), 9,32 (2H, d, J = 5,29 Hz).

Ejemplo 614

5 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidín-2-il)urea

A) 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidín-5-carbonitrilo (0,54 g), hidrocloreto de 3-metilazetidín-3-ol (0,422 g), DIPEA (1,084 mL) y THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g). MS: [M+H]⁺ 225,1.

15 B) 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidín-2-il)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidín-2-il)urea (64,4 mg), 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo (36,7 mg), DIPEA (0,13 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (41,1 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,50 (5H, m), 1,71-2,24 (6H, m), 3,55-3,88 (1H, m), 3,93-4,18 (7H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,46-4,61 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,20-7,45 (5H, m), 7,49-7,65 (1H, m), 8,13-8,30 (1H, m), 8,95-9,01 (4H, m), 9,05-9,18 (1H, m).

25 Ejemplo 617

3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)pirazín-2-il)urea

A) 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (843 mg), DIPEA (2,5 mL), DMF (5 mL) y THF (5 mL) se le añadió hidrocloreto de 3-metilazetidín-3-ol (480 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (722 mg).

MS: [M+H]⁺ 268,1.

B) 3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)pirazín-2-il)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)pirazín-2-il)urea (48,4 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (32,9 mg), DIPEA (0,097 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (14,8 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,65 (7H, m), 1,75-2,04 (4H, m), 3,40-3,70 (1H, m), 3,93 (4H, s), 4,01 (3H, s), 4,19-4,34 (3H, m), 5,58-5,66 (1H, m), 7,10-7,38 (7H, m), 8,01-8,11 (1H, m), 8,57 (1H, s), 9,18-9,26 (1H, m), 9,32 (2H, s).

Ejemplo 618

3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazín-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)urea

Una mezcla de trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazín-2-il)urea (60,5 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (32,6 mg), DIPEA (0,102 mL) y DMF (1 mL) se agitó a

60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (18,1 mg).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,47 (4H, m), 1,76-1,97 (4H, m), 3,34-3,69 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,15-4,29 (3H, m), 4,50-4,63 (2H, m), 4,71-4,91 (2H, m), 5,52-5,64 (1H, m), 6,76-6,85 (1H, m), 7,16-7,35 (5H, m), 7,69-8,03 (1H, m), 8,08-8,15 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,38-8,45 (2H, m), 8,85-8,94 (1H, m).

Ejemplo 619

- 10 **(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidín-2-il)carbamato de bencilo**

15 Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidín-2-il)carbamato de bencilo (80 mg), 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo (50 mg), DIPEA (0,15 mL) y DMF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (96 mg).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,46 (5H, m), 1,67 (2H, s ancho), 1,79-1,99 (4H, m), 3,45-3,73 (1H, m), 3,89-4,20 (8H, m), 5,15 (2H, s), 5,69 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,26-7,39 (5H, m), 7,47-7,62 (1H, m), 8,11-8,26 (1H, m), 9,11 (2H, d, J = 3,1 Hz), 9,24 (2H, d, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 620

3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)pirazin-2-il)urea

25 Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)pirazin-2-il)urea (66,3 mg), 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo (37,8 mg), DIPEA (0,134 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (65,5 mg).

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,64 (7H, m), 1,72-2,00 (4H, m), 3,41-3,72 (1H, m), 3,88-4,15 (7H, m), 4,18-4,33 (3H, m), 5,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08-7,36 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J = 19,0, 7,9 Hz), 8,17 (1H, d, J = 19,9 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 3,9, 1,4 Hz), 9,21 (1H, dd, J = 7,1, 1,3 Hz), 9,31 (2H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 623

- 35 **N-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida**

40 Una mezcla de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida (50 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (37 mg), DIPEA (0,1 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (21,1 mg).

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,48 (7H, m), 1,79-2,03 (4H, m), 3,41-3,64 (1H, m), 3,92 (4H, s ancho), 3,99 (3H, s), 4,26-4,51 (3H, m), 5,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,09-7,31 (3H, m), 7,57-7,70 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,28-8,40 (1H, m), 8,94-9,03 (1H, m), 9,08 (2H, s ancho).

Ejemplo 625

3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridin-2-il)urea

50 Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridin-2-il)urea (60 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (37,1 mg), DIPEA (71,7 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 5 mM)) para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,32-1,44 (5H, m), 1,45-1,61 (2H, m), 1,75-1,89 (3H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 3,42-3,66 (1H, m), 3,90-3,93 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,17-4,26 (3H, m), 5,62 (1H, d, J = 5,38 Hz), 6,80 (1H, s), 7,13-7,35 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 13,88 Hz), 8,20 (1H, s ancho), 8,90 (1H, s ancho), 9,05 (2H, s).

Ejemplo 626

5 **3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea**

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (60 mg), 2-cloro-4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo (31,2 mg), DIPEA (71,7 mg) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (13,53 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23-1,61 (7H, m), 1,72-1,86 (3H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 3,37-3,67 (1H, m), 3,91-4,27 (10H, m), 5,68 (1H, d, J = 8,69 Hz), 6,75-6,83 (1H, m), 7,17-7,34 (6H, m), 7,54 (1H, dd, J = 18,65, 7,98 Hz), 8,13-8,24 (2H, m), 8,89 (1H, dd, J = 6,80, 2,27 Hz), 9,04 (2H, d, J = 3,87 Hz).

Ejemplo 627

15 **N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamida**

Una mezcla de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida (100 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (70,5 mg), DIPEA (0,2 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (84,9 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29-1,56 (4H, m), 1,77-1,98 (4H, m), 3,36-3,68 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,26-4,48 (3H, m), 4,49-4,63 (2H, m), 4,72-4,91 (2H, m), 5,52-5,64 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,24 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,57-7,69 (1H, m), 7,72-8,04 (1H, m), 8,28-8,42 (2H, m), 8,99 (1H, dd, J = 10,5, 2,2 Hz), 9,06-9,11 (2H, m).

Ejemplo 628

30 **(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo**

A) (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo

A una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo (655 mg) y acetonitrilo (3 mL) se le añadió TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (487 mg).

MS: [M+H]⁺ 435,2.

B) (trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo

Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo (100 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (73,9 mg), DIPEA (0,2 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (86,6 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,47 (5H, m), 1,50-1,72 (2H, m), 1,80-2,06 (4H, m), 3,42-3,70 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,97-4,14 (4H, m), 5,17 (2H, s), 5,62 (1H, s ancho), 7,08-7,36 (3H, m), 7,48-7,60 (1H, m), 7,80 (1H, t, J = 6,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 15,0 Hz), 8,19-8,30 (1H, m), 8,53 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,85-8,96 (1H, m), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 629**(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de piridin-2-ilmetilo**

Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo (100 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidina (70,3 mg), DIPEA (0,2 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (122 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,50 (2H, m), 1,51-1,77 (2H, m), 1,85-2,02 (4H, m), 3,38-3,70 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,04-4,22 (1H, m), 4,49-4,64 (2H, m), 4,73-4,92 (2H, m), 5,17 (2H, s), 5,52-5,65 (1H, m), 7,22-7,36 (2H, m), 7,50-7,61 (1H, m), 7,72-8,04 (2H, m), 8,25 (1H, td, J = 8,1, 2,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,91 (1H, dd, J = 8,1, 2,5 Hz), 9,01-9,10 (2H, m).

Ejemplo 630**1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea**

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea (114 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (84,2 mg), DIPEA (0,183 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (77 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33-1,44 (5H, m), 1,46-1,63 (2H, m), 1,84 (3H, s ancho), 1,89-2,02 (1H, m), 3,40-3,67 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,99 (3H, s), 4,23 (1H, s ancho), 4,31 (2H, d, J = 5,38 Hz), 5,62 (1H, d, J = 4,15 Hz), 6,85 (1H, t, J = 5,74 Hz), 7,03-7,31 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 4,36 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,78 Hz), 8,07 (1H, d, J = 14,35 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,45 (1H, d, J = 4,76 Hz), 8,93 (1H, s ancho), 9,06 (2H, s).

Ejemplo 631**1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletíl)urea****A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(((1R)-1-feniletíl)carbamoil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de (1R)-1-feniletanoamina (455 mg), (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (706 mg) y NMP (25 mL) se agitó a 70°C durante 18 h y a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (617 mg).

MS: [M+H]⁺ 547,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletíl)urea

Una mezcla de TFA (5 mL) y (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(((1R)-1-feniletíl)carbamoil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (617 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (480 mg).

MS: [M+H]⁺ 447,2.

C) 1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletíl)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletíl)urea (116 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (76 mg), DIPEA (0,181 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y HPLC (agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 5 mM)) para proporcionar el compuesto del título (60,3 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,44 (8H, m), 1,49-1,71 (2H, m), 1,71-2,00 (4H, m), 3,40-3,69 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,98 (3H, s), 4,22 (1H, s ancho), 4,91 (1H, t, J = 7,55 Hz), 5,62 (1H, s ancho), 6,87-7,04 (1H, m), 7,08-7,33 (7H, m), 8,03-8,20 (2H, m), 8,86 (1H, d, J = 2,36 Hz), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 633

1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)-3-((1S)-1-feniletíl)urea

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)(((1S)-1-feniletíl)carbamoíl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (1S)-1-feniletanoamina (455 mg), (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)carbamato de 4-nitrofenilo (706 mg) y NMP (25 mL) se agitó a 70°C durante 18 h y a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (617 mg).

MS: [M+H]⁺ 547,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)-3-((1S)-1-feniletíl)urea

Una mezcla de TFA (5 mL) y (trans-4-((5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)(((1S)-1-feniletíl)carbamoíl)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (617 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (484 mg).

MS: [M+H]⁺ 447,2.

C) 1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)-3-((1S)-1-feniletíl)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)-3-((1S)-1-feniletíl)urea (118 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (78 mg), DIPEA (0,185 mL) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y HPLC (Columna L 2 ODS, fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 5 mM)) para proporcionar el compuesto del título (50,3 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,43 (8H, m), 1,51-2,02 (6H, m), 3,41-3,66 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,98 (3H, s), 4,23 (1H, s ancho), 4,86-4,96 (1H, m), 5,62 (1H, s ancho), 6,87-7,02 (1H, m), 7,11-7,34 (7H, m), 8,07 (1H, d, J = 16,24 Hz), 8,17 (1H, d, J = 4,38 Hz), 8,86 (1H, s), 9,04 (2H, s).

Ejemplo 693

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidín-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)urea A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((5-bromopiridín-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (5,0 g), ácido (2-metoxipirimidín-5-il)borónico (2,5 g), PdCl₂(dppf) (0,494 g), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (13,5 mL) y DME (52 mL) se agitó con calentamiento a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante isopropanol/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3,23 g). MS: [M+H]⁺ 400,2.

B) (trans-4-(3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidín-5-il)piridín-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,36 g), trifosgeno (505 mg), DIPEA (1,3 g) y THF (25 mL) se agitó a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. Se añadió 2,2-difluoroetano-1-amina (1,4 g) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,42 g).

MS: [M+H]⁺ 507,3.

C) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-(3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,429 g) y TFA (4,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g). MS: [M+H]⁺ 407,3.

D) 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina

A una solución de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (7,52 g) en THF (110 mL) se le añadió gota a gota una solución 2 M de cloruro de cinc · 2-metiltetrahidrofurano (20,8 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó mientras se dejaba volver a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanotiolato de sodio (2,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 M a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,25 g). MS: [M+H]⁺ 229,0.

E) 2-(metiltio)-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)-pirimidina (7,44 g), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,9 g), PdCl₂(Anfos)₂ (1,6 g), carbonato de sodio 3 M (21 mL) y DME (84 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1,5 horas. La mezcla se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (8,6 g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40-1,52 (2H, m), 1,54-1,66 (1H, m), 1,86-2,00 (2H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,33-3,41 (1H, m), 3,62 (1H, dt, J = 11,1, 3,7 Hz), 5,67 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,12 (1H, s).

F) 2-(metiltio)-4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 2-(metiltio)-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (7,03 g), solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (10 mL) y MeOH (70 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con metanol frío para proporcionar el compuesto del título (4,55 g).

MS: [M+H]⁺ 261,1.

G) 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

A una solución de 2-(metiltio)-4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (5,24 g) en acetonitrilo (150 mL) se le añadió cloruro de sulfurilo (8,1 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (4,3 g).

MS: [M+H]⁺ 283,0.

H) 2-cloro-4-(4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (1,00 g), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,48 mL), TFA (0,27 mL) y tolueno (20 mL) se agitó a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,295 g).

MS: [M+H]⁺ 367,0.

I) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea (70 mg), 2-cloro-4-(4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (97 mg), DIPEA (0,15 mL) y acetonitrilo (2 mL) se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL) y se añadió una solución acuosa 6 M de ácido

clorhídrico (0,20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trató con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (59 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,68 (4H, m), 1,73-2,08 (4H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 3,51-3,79 (1H, m), 3,92-4,05 (3H, m), 4,12-4,33 (1H, m), 5,71-6,24 (1H, m), 6,46-6,69 (1H, m), 7,23-7,43 (1H, m), 8,00-8,18 (2H, m), 8,18-8,28 (1H, m), 8,58-8,69 (1H, m), 8,86-8,94 (1H, m), 9,01-9,10 (2H, m), 13,33-13,66 (1H, m).

Ejemplo 729

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

A) (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,6 g) y DIPEA (2,1 mL) en THF (50 mL) se le añadió trifosgeno (594 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g).

MS: [M+H-tBu]⁺ 406,1.

B) (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg), 2,2,2-trifluoroetano-1-amina (64 mg), TEA (0,091 mL) y THF (2 mL) se agitó con irradiación de microondas a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró con DCM y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (112 mg). MS: [M+H]⁺ 525,3.

C) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Se disolvió (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg) en TFA (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 mL) y se añadieron 2-cloro-4-(4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (108 mg) y DIPEA (0,33 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL) y se añadió una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (0,20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se trató con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (55 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,65 (4H, m), 1,71-2,07 (4H, m), 3,52-3,89 (3H, m), 3,92-4,05 (3H, m), 4,14-4,33 (1H, m), 6,68-6,85 (1H, m), 7,24-7,38 (1H, m), 8,01-8,18 (2H, m), 8,19-8,31 (1H, m), 8,57-8,69 (1H, m), 8,86-8,98 (1H, m), 9,00-9,12 (2H, m), 13,35-13,63 (1H, m).

Ejemplo 740

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea A) (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (3,0 g) y DIPEA (2,9 g) en THF (50 mL) se le añadió trifosgeno (1,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron DIPEA (2,9 g) y trifosgeno (778 mg), y la mezcla se agitó a 75°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 407,2.

5 B) (trans-4-(3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (400 mg) e hidrocloreto de 2,2-difluoropropano-1-amina (182 mg) en THF (5 mL) se le añadió DIPEA (391 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (370 mg).

MS: $[M+H]^+$ 522,3.

C) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

15 Una mezcla de (trans-4-(3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (388 mg) y TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (300 mg).

MS: $[M+H]^+$ 422,3.

20 D) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

A una solución de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea (50 mg) y 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (50 mg) en DMF (2,0 mL) se le añadió DIPEA (0,06 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (YMCTriartC₁₈ fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 10 mM)) para proporcionar el compuesto del título (22 mg).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33-1,68 (7H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,57-3,81 (1H, m), 4,01 (3H, d, J = 2,3 Hz), 4,21-4,37 (1H, m), 6,98-7,11 (1H, m), 7,97-8,26 (2H, m), 8,49-8,58 (1H, m), 8,59-8,70 (1H, m), 9,21 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz), 9,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 13,48 (1H, d a, J = 4,2 Hz).

Ejemplo 742

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

35 A) (trans-4-(3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (50 mg) e hidrocloreto de (1-fluorociclopropil)metanamina (16 mg) en THF (2,0 mL) se le añadió DIPEA (0,056 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (48 mg).

45 MS: $[M+H]^+$ 516,3.

B) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

Se disolvió (trans-4-(3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (48 mg) en TFA (3,0 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMF (3,0 mL), y se añadieron 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (40 mg) y DIPEA (0,32 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió

agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) y HPLC (YMCTriartC₁₈ fase móvil: agua/acetonitrilo (a base de bicarbonato de amonio 10 mM)) para proporcionar el compuesto del título (12 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,62-0,80 (2H, m), 0,85-1,04 (2H, m), 1,33-1,72 (4H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 1,89-2,05 (2H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,58-3,80 (1H, m), 4,01 (3H, d, J = 2,3 Hz), 4,20-4,39 (1H, m), 6,98-7,15 (1H, m), 7,98-8,23 (2H, m), 8,48-8,56 (1H, m), 8,59-8,71 (1H, m), 9,13-9,23 (1H, m), 9,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 13,48 (1H, s ancho).

Ejemplo 743

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

A) (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (394 mg) y DIPEA (385 mg) en THF (5,0 mL) se le añadió hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetano-1-amina (184 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (395 mg).

MS: [M+H]⁺ 526,4.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Una mezcla de (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (388 mg) y TFA (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (320 mg).

MS: [M+H]⁺ 426,2.

C) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (40 mg), 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (40 mg), DIPEA (0,03 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 70°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (12 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,63 (4H, m), 1,77-2,06 (4H, m), 3,65 (1H, s ancho), 3,73-3,91 (2H, m), 4,02 (3H, d, J = 2,3 Hz), 4,18-4,35 (1H, m), 7,07-7,19 (1H, m), 8,03-8,20 (2H, m), 8,55 (1H, dd, J = 5,7, 1,1 Hz), 8,59-8,70 (1H, m), 9,25 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 9,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 13,48 (1H, s ancho).

Ejemplo 744

1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea **A) (trans-4-(3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (400 mg) y 2,2-difluoroetano-1-amina (112 mg) en THF (5,0 mL) se le añadió DIPEA (0,223 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (392 mg).

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-(3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (388 mg) y TFA (4,7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (311 mg).

MS: [M+H]⁺ 408,2.

C) 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

A una solución de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea (100 mg) y 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (139 mg) en DMF (2,0 mL) se le añadió DIPEA (0,13 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (YMCTriartC₁₈ fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 10 mM)) para proporcionar el compuesto del título (33 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,63 (4H, m), 1,73-2,06 (4H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,56-3,80 (1H, m), 4,02 (3H, d, J = 2,6 Hz), 4,17-4,36 (1H, m), 5,78-6,25 (1H, m), 6,89-7,05 (1H, m), 7,99-8,26 (2H, m), 8,57 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 9,4 Hz), 9,23 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz), 9,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 13,49 (1H, s ancho).

Ejemplo 764

1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

A) (trans-4-((clorocarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1,8 g) y DIPEA (1,9 g) en THF (40 mL) se le añadió trifosgeno (717 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,82 g).

MS: [M+H-tBu]⁺ 379,2.

B) (trans-4-(3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (300 mg) y DIPEA (356 mg) en THF (5,0 mL) se le añadió hidrocloreto de etanamina (79 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (250 mg). MS: [M+H]⁺ 444,3.

C) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-(3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (294 mg) y TFA (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₃, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (214 mg).

MS: [M+H]⁺ 344,2.

D) 1-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5 g), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (4,71 g), 18-corona-6 (1,36 g) y acetonitrilo (120 mL) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico/hexano para proporcionar el compuesto del título (2,2 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (12H, s), 6,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,87 (1H, t, J = 59,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,6 Hz).

E) 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (1,5 g), 1-(difluorometil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,76 g), PdCl₂(Anfos)₂ (465 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (6,6 mL) y DME (30 mL) se agitó en una atmósfera de argón a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,51 g). MS: [M+H]⁺ 311,0.

F) 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (1 g), ácido m-cloroperbenzoico (1,99 g) y acetato de etilo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (825 mg).

MS: [M+H]⁺ 343,0.

G) 1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea (141 mg), 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)pirimidina (155 mg), DIPEA (0,21 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, acetato de etilo/hexano y NH₄ acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,54 (4H, m), 1,73-1,98 (4H, m), 2,96-3,11 (2H, m), 3,64 (1H, s ancho), 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, s ancho), 6,25-6,37 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 7,64-8,07 (1H, m), 8,02-8,18 (2H, m), 8,30-8,36 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,1 Hz).

Ejemplo 766**(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo****A) (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo**

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (300 mg), 2,2-difluoroetan-1-ol (160 mg) y DIPEA (0,34 mL) en THF (4,0 mL) se le añadió DMAP (95 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo (308 mg). Se disolvió (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo (308 mg) en TFA (3,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₄ acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (212 mg).

MS: [M+H]⁺ 409,2.

B) 4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina

Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (1,0 g), 3-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,3 g), PdCl₂(Anfos)₂ (310 mg), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (4,4 mL) y DME (10 mL) se agitó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Se repitió una reacción similar 6 veces, a la mezcla de reacción combinada se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,1 g).

MS: [M+H]⁺ 350,0.

C) 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina

A una solución de 4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluorometil)pirimidina (7,1 g) en acetato de etilo (200 mL) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (11,0 g) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,7 g).

MS: [M+H]⁺ 382,0.

D) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

A una solución de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo (81 mg) y 2-(metilsulfonyl)-4-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (76 mg) en DMF (1,0 mL) se le añadió DIPEA (0,1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (64 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,80 (4H, m), 1,85-2,09 (4H, m), 3,34-3,43 (3H, m), 3,56-3,86 (1H, m), 3,96-4,05 (3H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 4,27-4,53 (2H, m), 5,93-6,51 (1H, m), 8,23 (1H, d a, J = 3,4 Hz), 8,38-8,50 (1H, m), 8,67-8,78 (2H, m), 9,01 (1H, s), 9,17-9,26 (2H, m), 9,27-9,34 (2H, m).

Ejemplo 767**(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo****A) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo**

Una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (200 mg), 2-(dimetilamino)etanol (0,22 mL), DMAP (63,3 mg), TEA (0,18 mL) y THF (5 mL) se agitó a 70°C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (142 mg).

MS: [M+H]⁺ 516,4.

B) (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo (142 mg) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (105 mg). MS: [M+H]⁺ 416,2.

C) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo

A una solución de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo (41 mg) y 2-(metilsulfonyl)-4-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (38 mg) en DMF (2,0 mL) se le añadió DIPEA (0,05 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (26 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34-1,52 (2H, m), 1,56-1,82 (2H, m), 1,83-2,03 (4H, m), 2,07-2,13 (6H, m), 2,37-2,46 (2H, m), 3,35-3,43 (3H, m), 3,60-3,85 (1H, m), 3,96-4,04 (3H, m), 4,09-4,21 (3H, m), 8,21-8,36 (1H, m), 8,39-8,51 (1H, m), 8,65-8,76 (2H, m), 8,98-9,04 (1H, m), 9,14-9,22 (2H, m), 9,26-9,33 (2H, m).

Ejemplo 798**N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida****A) (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1 g), DMAP (275 mg) y DMA (30 mL) se le añadió lentamente cloruro de butirilo (1,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h y a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (214 mg).

MS: [M+H]⁺ 471,3.

B) N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamida

Una mezcla de (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (214 mg) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (144 mg).

C) N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida

Una mezcla de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamida (144 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (163 mg), DIPEA (0,2 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (66 mg).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73-0,82 (3H, m), 1,20-1,57 (6H, m), 1,79-2,02 (6H, m), 3,32-3,42 (3H, m), 3,66 (1H, s ancho), 3,98-4,07 (3H, m), 4,43 (1H, s ancho), 8,19-8,48 (2H, m), 8,68-8,78 (2H, m), 8,96-9,02 (1H, m), 9,15-9,22 (1H, m), 9,25-9,39 (3H, m).

Ejemplo 799

3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

A) (trans-4-(3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (300 mg) y solución 2 M de etilamina en THF (2,6 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (237 mg).

MS: [M+H]⁺ 472,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

Una mezcla de (trans-4-(3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (237 mg) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (158 mg).

MS: [M+H]⁺ 372,2.

C) 3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

A una solución de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea (44 mg) y 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (50 mg) en DMF (1,0 mL) se le añadió DIPEA (0,04 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (29 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, c, J = 6,9 Hz), 1,34-1,73 (4H, m), 1,74-2,03 (4H, m), 2,98-3,14 (2H, m), 3,35-3,42 (3H, m), 3,55-3,82 (1H, m), 3,97-4,05 (3H, m), 4,16-4,36 (1H, m), 6,64-6,81 (1H, m), 8,25-8,39 (1H, m), 8,39-8,53 (2H, m), 8,68-8,77 (1H, m), 9,01 (1H, s), 9,09-9,22 (2H, m), 9,24-9,34 (2H, m).

Ejemplo 804

1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea A) (trans-4-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

- 5 A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (200 mg) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (46 mg) en THF (5,0 mL) se le añadió DIPEA (0,23 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y se extrajo con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (221 mg).
- 10

MS: [M+H]⁺ 516,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

- 15 Una mezcla de (trans-4-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (221 mg) y TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (171 mg).

20 MS: [M+H]⁺ 416,3.

C) 1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea

- A una solución de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea (85 mg) y 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidina (70 mg) en DMF (1,0 mL) se le añadió DIPEA (0,11 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (66 mg).
- 25

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (6H, s), 1,35-1,54 (2H, m), 1,59-2,05 (6H, m), 3,06 (2H, d a, J = 5,7 Hz), 3,59-3,82 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,22 (1H, s), 4,41-4,47 (1H, m), 6,60-6,74 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 11,7, 2,6 Hz), 7,65-8,07 (1H, m), 8,07-8,21 (1H, m), 8,33-8,38 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 12,5 Hz), 9,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,30 (2H, s).

Ejemplo 820

- 35 **(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo**

A) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

- 40 Una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (300 mg), DMAP (93 mg), DIPEA (268 mg) y 2,2-difluoroetan-1-ol (1,5 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (320 mg).

45 MS: [M+H-tBu+H]⁺ 425,2.

B) (trans-4-aminociclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

- Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo (320 mg) y TFA (4,08 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (244 mg). MS: [M+H]⁺ 381,2.
- 50

C) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo

Una mezcla de (trans-4-aminociclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo (30 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (30 mg), DIPEA (0,69 mL) y acetonitrilo (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol), y se trató con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (23 mg).

Ejemplo 826**4,4-difluoro-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida****A) (trans-4-(4,4-difluoro-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanoamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de ácido 4,4-difluorobutanoico (1,35 g), cloruro de oxalilo (1,4 mL), DMF (0,01 mL) y éter dietílico (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar cloruro de 4,4-difluorobutanoilo (1,43 g). Una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (400 mg), cloruro de 4,4-difluorobutanoilo (712 mg), DMAP (122 mg) y DMA (10 mL) se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (80 mg).

MS: [M+Na]⁺ 529,3.

B) 4,4-difluoro-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida

Una mezcla de (trans-4-(4,4-difluoro-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (80 mg) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo, 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (78 mg), DIPEA (0,08 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21-1,57 (4H, m), 1,80-2,22 (8H, m), 3,33-3,40 (3H, m), 3,52-3,78 (1H, m), 4,02 (3H, d, J = 4,2 Hz), 4,42 (1H, s ancho), 5,81-6,26 (1H, m), 8,21-8,36 (1H, m), 8,36-8,48 (1H, m), 8,70 (1H, s), 8,73-8,82 (1H, m), 8,96-9,01 (1H, m), 9,16-9,22 (1H, m), 9,27-9,38 (3H, m).

Ejemplo 827**2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida****A) (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

A una mezcla de ácido 2-etoxiacético (1,82 mL), DMF (0,01 mL) y éter dietílico (20 mL) se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-etoxiacetilo (2,4 g). A una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (600 mg), DMAP (183 mg) y DMA (15 mL) se le añadió cloruro de 2-etoxiacetilo (918 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (99 mg).

MS: [M+Na]⁺ 509,3.

B) 2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida

Una mezcla de (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (99 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (101 mg), DIPEA (0,11 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (6 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (3H, td, J = 7,0, 4,2 Hz), 1,32-1,55 (4H, m), 1,91 (4H, d a, J = 22,3 Hz), 3,22-3,29 (2H, m), 3,33-3,40 (3H, m), 3,62-3,77 (1H, m), 3,85-3,94 (2H, m), 3,99-4,05 (3H, m), 4,39 (1H, s ancho), 8,23-8,36 (1H, m), 8,37-8,48 (1H, m), 8,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,76 (1H, d, J = 12,1 Hz), 9,00 (1H, s), 9,17-9,22 (1H, m), 9,22-9,29 (1H, m), 9,30-9,37 (2H, m).

Ejemplo 831**2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida****A) (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo**

Una mezcla de ácido 2-etoxiacético (0,30 mL), trifosgeno (319 mg), DMF (0,01 mL) y THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta no más de la mitad del volumen a presión reducida y se añadió a una solución de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (300 mg) en piridina (3 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH₄ acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (117 mg).

MS: [M+H]⁺ 459,3.

B) 2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida

Se disolvió (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (50 mg) en TFA (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 mL), se añadieron 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (50 mg) y DIPEA (0,19 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) y se trató con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título (43 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0, 87-0, 98 (3H, m), 1, 21-1, 56 (4H, m), 1, 76-2, 06 (4H, m), 3, 21-3, 43 (5H, m), 3, 53-3, 77 (1H, m), 3, 78-3, 88 (2H, m), 3, 88-3, 97 (3H, m), 4, 27-4, 44 (1H, m), 8, 06-8, 17 (1H, m), 8, 20-8, 36 (1H, m), 8, 36-8, 49 (2H, m), 8, 50-8, 61 (1H, m), 8, 66-8, 74 (1H, m), 8, 84-8, 96 (1H, m), 8, 96-9, 03 (1H, m), 9, 16-9, 23 (1H, m).

Ejemplo 836**(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo****A) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo**

A una mezcla de (trans-4-(clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg), DIPEA (0,08 mL) y 2-metilpropano-1,2-diol (97 mg) en THF (2 mL) se le añadió DMAP (26 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (91 mg).

MS: [M+H]⁺ 517,3.

B) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (91 mg) y TFA (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en DMF (1,0 mL) y se añadieron 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (67 mg) y DIPEA (0,31 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/metanol) para proporcionar el compuesto del título (53 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0, 94-1, 05 (6H, m), 1, 33-1, 53 (2H, m), 1, 56-1, 82 (2H, m), 1, 84-2, 08 (4H, m), 3, 33-3, 40 (3H, m), 3, 57-3, 79 (1H, m), 3, 80-3, 90 (2H, m), 3, 98-4, 04 (3H, m), 4, 10-4, 26 (1H, m), 4, 49-4, 61 (1H, m), 8, 23-8, 36 (1H, m), 8, 37-8, 50 (1H, m), 8, 68-8, 78 (2H, m), 8, 98-9, 07 (1H, m), 9, 16-9, 23 (2H, m), 9, 25-9, 35 (2H, m).

Ejemplo 838**(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo****A) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo**

A una mezcla de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (150 mg), DIPEA (0,12 mL) y 2-metilpropano-1,2-diol (93 mg) en THF (2 mL) se le añadió DMAP (42 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para proporcionar el compuesto del título (157 mg).

MS: [M+H]⁺ 489,3.

B) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

Una mezcla de (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (82 mg) y TFA (3,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en DMF (1,0 mL), se añadieron 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (64 mg) y DIPEA (0,29 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (42 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89-1,03 (6H, m), 1,34-1,70 (4H, m), 1,81-2,02 (4H, m), 3,35-3,41 (3H, m), 3,56-3,77 (1H, m), 3,78-3,83 (2H, m), 3,89-3,96 (3H, m), 4,03-4,21 (1H, m), 4,45-4,58 (1H, m), 8,03-8,13 (1H, m), 8,21-8,35 (1H, m), 8,36-8,53 (3H, m), 8,72 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,81-8,91 (1H, m), 8,98-9,06 (1H, m), 9,11-9,29 (1H, m).

Ejemplo 841**(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo**

Se disolvió (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo (91 mg) en TFA (3,0 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en DMF (1,0 mL) y se añadieron 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (100 mg) y DIPEA (0,31 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC (YMCTriartC₁₈ fase móvil: agua/acetonitrilo (basado en bicarbonato de amonio 10 mM)) para proporcionar el compuesto del título (17 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (6H, s), 1,33-1,54 (2H, m), 1,55-1,78 (2H, m), 1,85 (4H, d a, J = 3,8 Hz), 3,56-3,77 (1H, m), 3,86 (2H, d, J = 3,0 Hz), 4,01 (3H, d, J = 2,3 Hz), 4,09-4,26 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,98-8,20 (2H, m), 8,58-8,68 (1H, m), 8,71-8,76 (1H, m), 9,15-9,26 (1H, m), 9,31 (2H, d, J = 5,7 Hz), 13, 35-13, 66 (1H, m).

Ejemplo 848

(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo

A) (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo

A una mezcla de (trans-4-(clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg), DIPEA (0,08 mL), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (96 mg) y THF (3 mL) se le añadió DMAP (26 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (61 mg).

MS: [M+H]⁺ 515,4.

B) (trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo

Se disolvió (trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo (60 mg) en TFA (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 mL) y se añadieron 2-(metilsulfonyl)-4-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (53 mg) y DIPEA (0,20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano/metanol), y se trató con acetato de etilo y éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (35 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,80 (4H, m), 1,81-2,04 (4H, m), 2,05-2,16 (6H, m), 2,34-2,46 (2H, m), 3,34-3,42 (3H, m), 3,54-3,83 (1H, m), 3,94-4,03 (3H, m), 4,03-4,19 (3H, m), 7,35-7,49 (1H, m), 8,13-8,36 (2H, m), 8,38-8,50 (1H, m), 8,67-8,77 (1H, m), 8,78-8,90 (1H, m), 8,98-9,08 (3H, m), 9,20 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 849

1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea

A una mezcla de (trans-4-(clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (100 mg) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (23 mg) en THF (3,0 mL) se le añadió DIPEA (0,075 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (3,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en DMF (1,0 mL) y se añadieron 4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)pirimidina (74 mg) y DIPEA (0,38 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (51 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (6H, s), 1,35-1,53 (2H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 3,03 (2H, d a, J = 5,3 Hz), 3,60-3,78 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,15-4,34 (1H, m), 4,41-4,49 (1H, m), 6,08-6,24 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-8,07 (1H, m), 8,06-8,18 (1H, m), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,29-8,42 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,98-9,10 (2H, m).

Ejemplo 858

N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamida

A) (trans-4-(N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1 g), DMAP (306 mg), cloruro de butirilo (1,25 mL) y DMA (15 mL) se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se

lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (400 mg).

MS: $[M+H]^+$ 470,3.

5 **B) N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamida**

Una mezcla de (trans-4-(N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (149 mg) y TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (111 mg). MS: $[M+H]^+$ 370,2.

10 **C) N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamida**

15 Una mezcla de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamida (111 mg), 2-(metilsulfonyl)-4-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (172 mg), DIPEA (0,16 mL) y DMF (2 mL) se agitó a 70°C durante 3 horas. Se añadieron 2-(metilsulfonyl)-4-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina (92 mg) y DIPEA (0,16 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y NH, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título (47,6 mg).

20 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,70-0,81 (3H, m), 1,21-1,56 (6H, m), 1,78-2,02 (6H, m), 3,34-3,40 (3H, m), 3,63 (1H, d a, J = 2,6 Hz), 3,96-4,01 (3H, m), 4,41 (1H, d a, J = 3,4 Hz), 7,42-7,54 (1H, m), 8,21-8,36 (2H, m), 8,36-8,48 (1H, m), 8,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,89-9,02 (2H, m), 9,03-9,11 (2H, m), 9,16-9,23 (1H, m).

25 Los compuestos ilustrativos se muestran en las siguientes Tablas. En las tablas, MS muestra los valores medidos. Los compuestos de los Ejemplos 1 - 19, 21 - 187, 191 - 198, 200 - 318, 320 - 439, 441 - 468, 470 - 481, 486 - 494, 496 - 526, 528, 529, 531, 533 - 535, 537, 540, 541, 543 - 551, 554 - 565, 567 - 573, 576, 578 - 580, 583 - 586, 590, 591, 593, 594, 597, 598, 601, 602, 604, 607, 613, 615, 616, 621, 622, 624, 632, 634 - 692, 694 - 728, 730 - 739, 741, 745 - 763, 765, 768 - 797, 800 - 803, 805 - 819, 821 - 825, 828 - 830, 832 - 835, 837, 839, 840, 842 - 847, 850 - 857 y los Ejemplos de referencia 1 - 10 en las siguientes Tablas se produjeron según los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente o un método análogo a los mismos.

30 [Tabla 1-1]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
1	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			413,1
2	N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			458,2
3	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			429,3
4	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			433,1
5	N-(2-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			440,2

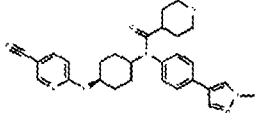
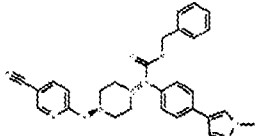
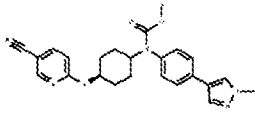
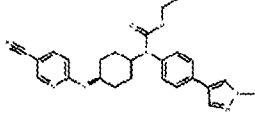
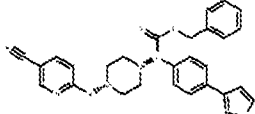
[Tabla 1-2]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
6	N-(3-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			440,2
7	N-(2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			449,1
8	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamida			429,2
9	N-(3-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			449,1
10	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metil-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamida			443,3

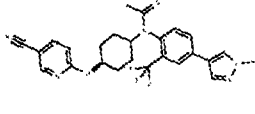
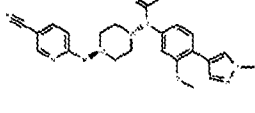
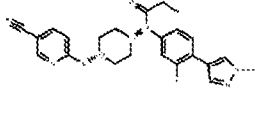
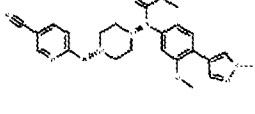
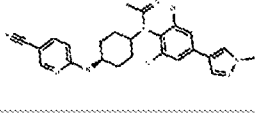
[Tabla 1-3]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
11	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			429,2
12	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			433,1
13	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)benzamida			477,3
14	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			445,2
15	(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamato de bencilo			507,3

[Tabla 1-4]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
16	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida			485,3
17	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			506,2
18	(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamato de metilo			431,1
19	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			444,3
21	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3-furil)fenil)urea			492,3

[Tabla 1-5]

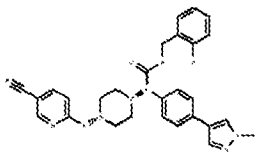
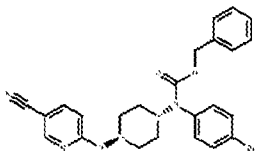
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
22	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetamida			483,2
23	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			445,2
24	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamida			447,1
25	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamida			457,1
26	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			483,1

[Tabla 1-6]

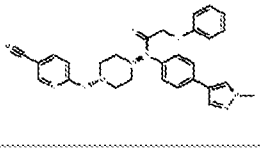
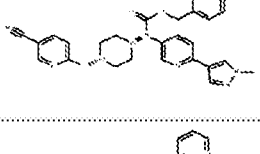
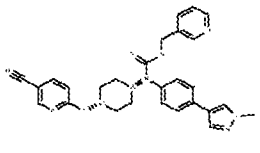
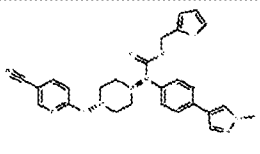
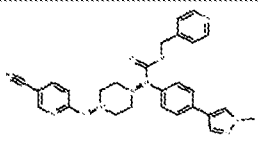
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
27	N-(3-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)propanamida			461,2
28	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclohexilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			512,2
29	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxibencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			536,3
30	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(4-metoxibencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			536,3
31	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(4-fluorobencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			524,3

[Tabla 1-7]

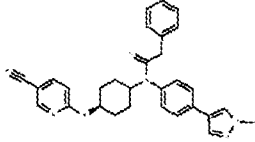
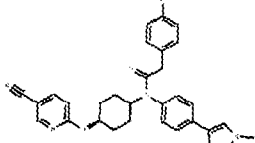
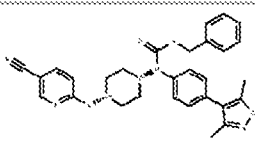
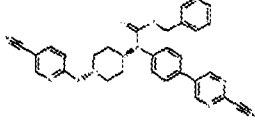
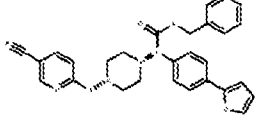
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
32	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-fluorobencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			524,3
33	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxibencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			536,3
34	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)urea			507,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
35	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			524,3
36	3-bencil-1-(4-bromo-fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			504,1

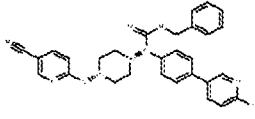
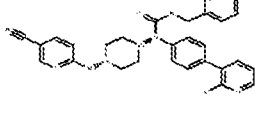
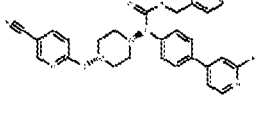
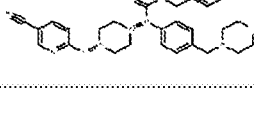
[Tabla 1-8]

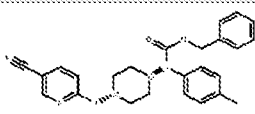
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
37	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenoxiacetamida			507,3
38	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)urea			507,3
39	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-3-ilmetil)urea			507,3
40	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-furilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			496,2
41	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-4-ilmetil)urea			507,3

[Tabla 1-9]

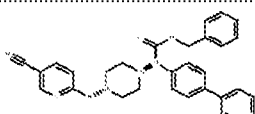
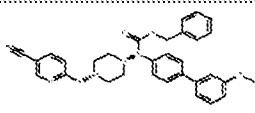
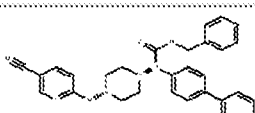
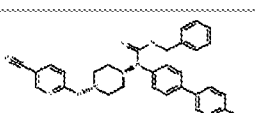
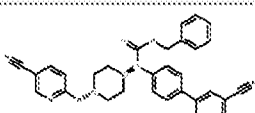
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
42	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida			491,3
43	2-(4-bromofenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida			569,2
44	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil)urea			521,2
45	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)urea			529,3
46	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-furil)fenil)urea			492,3

[Tabla 1-10]

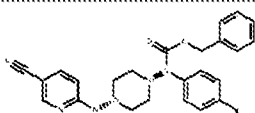
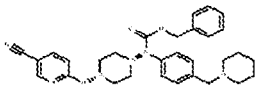
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
47	1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			518,3
48	1-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenil)-3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			518,3
49	1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			518,3
50	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)urea			525,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
51	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-metilfenil)urea			440,2

[Tabla 1-11]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
52	3-bencil-1-bifenil-4-il-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			502,3
53	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3'-metoxibifenil-4-il)urea			532,2
54	3-bencil-1-(2'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			527,2
55	3-bencil-1-(4'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			527,2
56	3-bencil-1-(3'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			527,3

[Tabla 1-12]

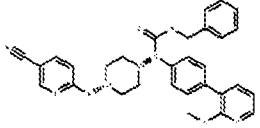
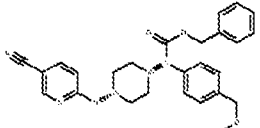
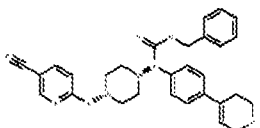
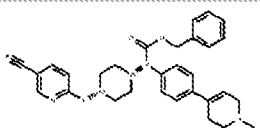
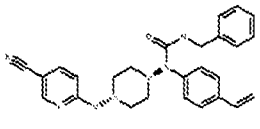
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
57	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(2-metoxietil)fenil)urea			484,3
58	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(piperidin-1-ilmetil) fenil)urea			523,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
59	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			533,3
60	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)urea			533,3
61	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)urea			533,3

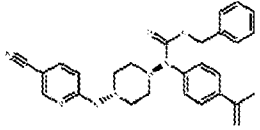
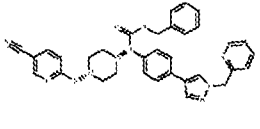
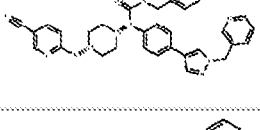
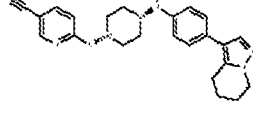
[Tabla 1-13]

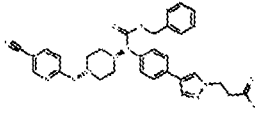
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
62	2-(4-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamida			549,3
63	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			564,3
64	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			605,4
65	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			520,3
66	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			534,3

[Tabla 1-14]

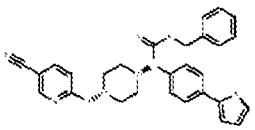
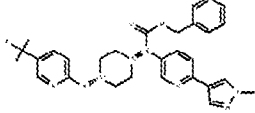
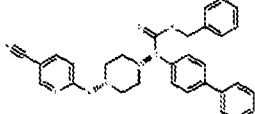
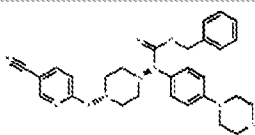
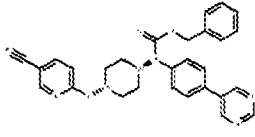
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
67	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)urea			533,3
68	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-metoximetil)fenil)urea			470,3
69	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)urea			508,3
70	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)urea			521,3
71	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-vinilfenil)urea			452,2

[Tabla 1-15]

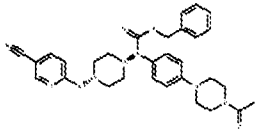
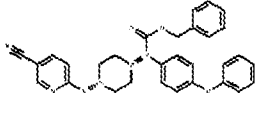
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
72	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)urea			466,2
73	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			583,3
74	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			583,3
75	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)fenil)urea			546,3

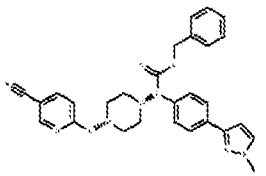
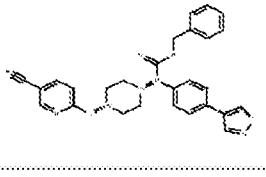
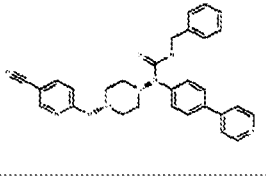
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
76	3-(4-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanamida			563,3

[Tabla 1-16]

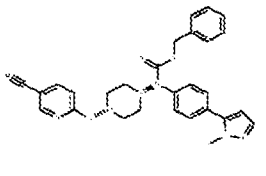
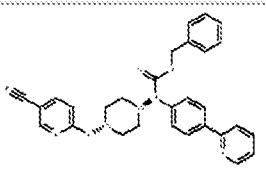
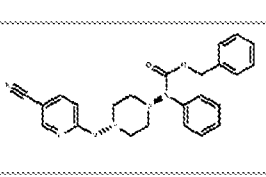
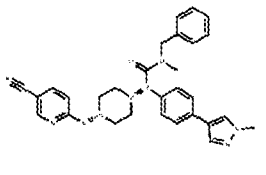
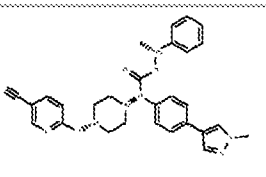
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
77	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-tienil)fenil)urea			508,3
78	3-bencil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			550,2
79	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)urea			503,3
80	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(morfolin-4-il)fenil)urea			511,2
81	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)urea			504,2

[Tabla 1-17]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
82	1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			552,4
83	1-(4-anilino)fenil)-3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			517,2

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
84	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)urea			506,2
85	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)urea			492,3
86	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)urea			503,2

[Tabla 1-18]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
87	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)urea			506,3
88	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)urea			503,2
89	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-fenilurea			426,2
90	1-bencil-3-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			520,3
91	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((1R)-1-feniletil)urea			520,3

[Tabla 1-19]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
92	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((1S)-1-feniletil)urea			520,3
93	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((2-metoxipiridin-4-il)-metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			537,2
94	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-(metilsulfonil)bencil)urea			584,2
95	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			508,4
96	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			507,3

[Tabla 1-20]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
97	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil)urea			539,3
98	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((2-metoxietil)amino)-fenil)urea			499,3
99	3-bencil-1-(4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			534,3

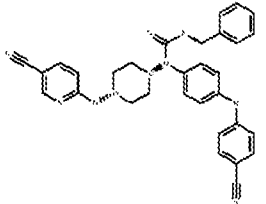
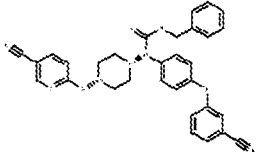
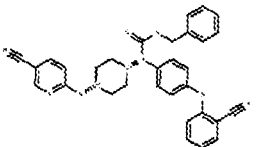
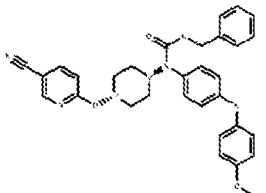
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
100	1-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-fenil)piperidin-4-carboxamida			552,3
101	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)urea			552,4

[Tabla 1-21]

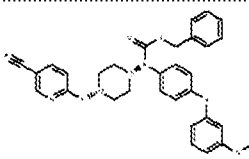
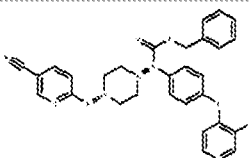
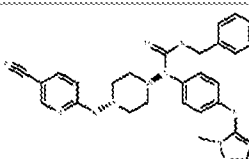
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
102	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)fenil)urea			551,3
103	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)fenil)urea			551,4
104	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il) amino) ciclohexil)-1-(4-(1, 1-dióxido-tiomorfolin-4-il) fenil)urea			559,3
105	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea			524,3
106	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)urea			588,3

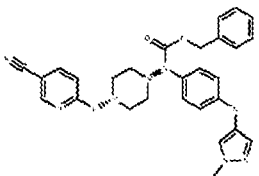
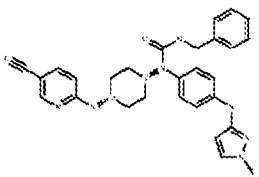
[Tabla 1-22]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
107	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)fenil)urea			525,4

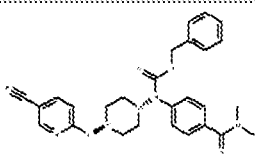
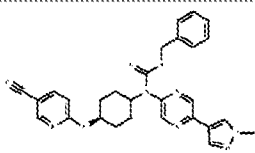
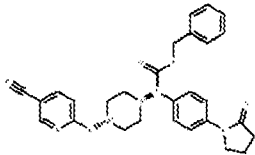
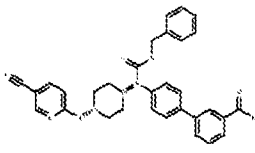
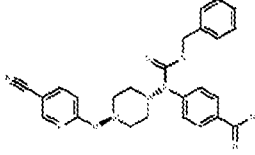
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
108	3-bencil-1-(4-((4-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			542,3
109	3-bencil-1-(4-((3-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			542,3
110	3-bencil-1-(4-((2-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			542,3
111	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((4-metoxifenil)amino)fenil)urea			547,3

[Tabla 1-23]

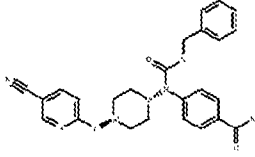
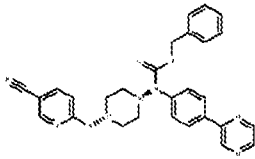
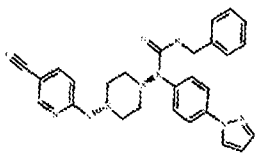
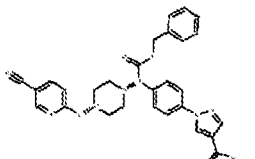
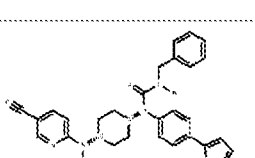
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
112	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((3-metoxifenil)amino)fenil)urea			547,3
113	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((2-metoxifenil)amino)fenil)urea			547,3
114	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)fenil)urea			521,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
115	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)fenil)urea			521,3
116	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)fenil)urea			521,3

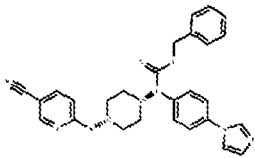
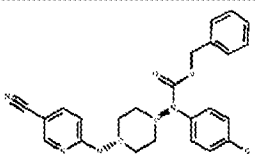
[Tabla 1-24]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
117	4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-N,N-dimetilbenzamido			497,3
118	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			508,3
119	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)urea			509,3
120	4'-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)bifenil-3-carboxamida			545,3
121	Ácido 4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)benzoico			470,2

[Tabla 1-25]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
122	4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)benzamida			469,3
123	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(pirazin-2-il)fenil)urea			504,2
124	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)urea			492,3
125	1-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo			564,3
126	5-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-2-furoato de metilo			550,2

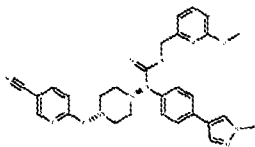
[Tabla 1-26]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
127	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)urea			492,3
128	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-hidroxifenil)urea			442,2

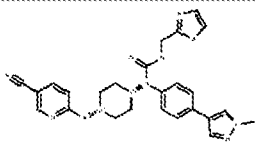
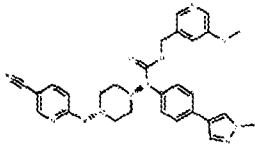
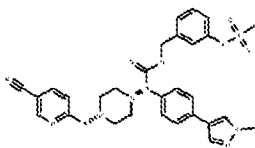
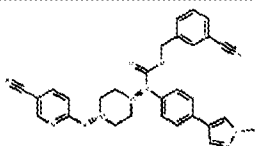
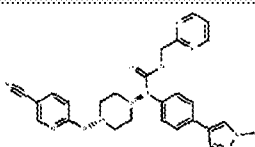
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
129	Ácido 1-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico			536,3
130	5-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-2-furamida			535,2
131	1-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida			535,3

[Tabla 1-27]

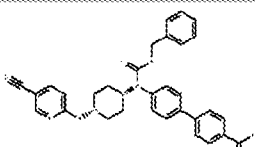
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
132	2-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamida			552,2
133	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)urea			521,3
134	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)urea			509,3
135	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(pirimidin-5-ilmetil)urea			508,3

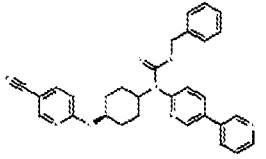
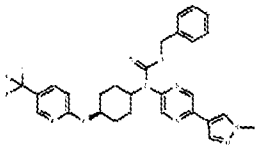
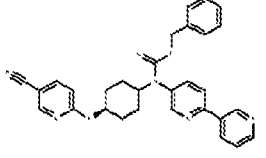
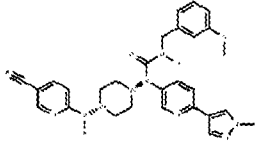
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
136	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			537,3

[Tabla 1-28]

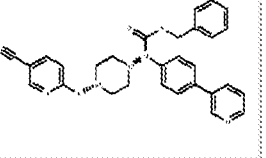
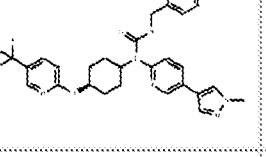
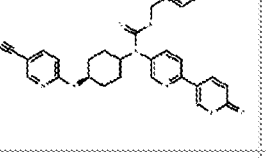
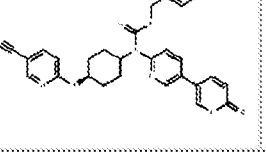
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
137	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1,3-tiazol-2-ilmetil)urea			513,2
138	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			537,3
139	N-(3-((((trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamoil)amino)metil)fenil)-metanosulfonamida			599,3
140	3-(3-cianobencil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			531,3
141	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(pirimidin-2-ilmetil)urea			508,3

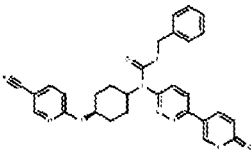
[Tabla 1-29]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
142	4'-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)bifenil-4-carboxamida			545,3

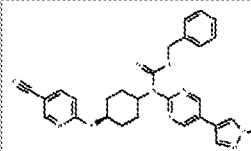
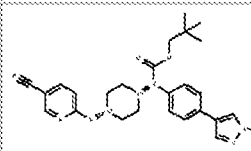
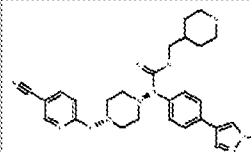
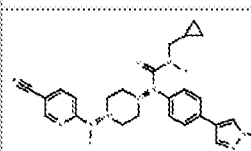
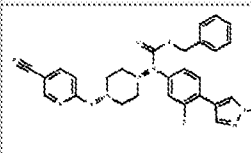
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
143	3-bencil-1-(3,3'-bipiridin-6-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			504,2
144	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			551,3
145	3-bencil-1-(2,3'-bipiridin-5-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			504,2
146	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxibencil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)urea			537,2

[Tabla 1-30]

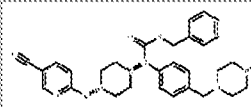
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
147	Hidrocloreto de 3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)urea		HCl	503,3
148	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			550,3
149	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5-il)urea			520,2
150	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-6-il)urea			520,2

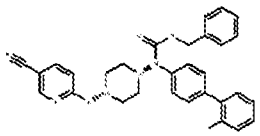
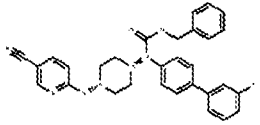
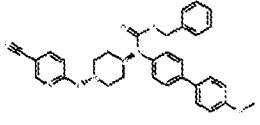
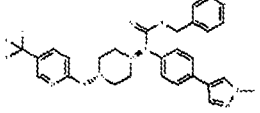
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
151	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-piridazin-3-il)urea			521,3

[Tabla 1-31]

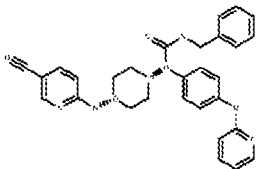
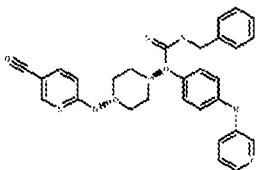
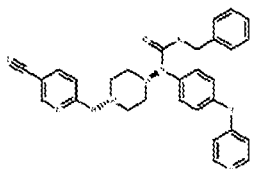
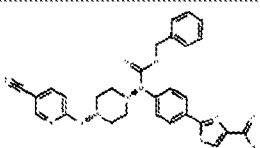
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
152	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea			508,4
153	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-dimetilpropil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			486,3
154	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)urea			514,3
155	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			470,3
156	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			524,3

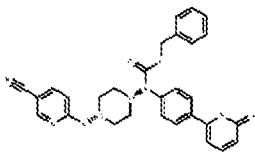
[Tabla 1-32]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
157	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)urea			538,4

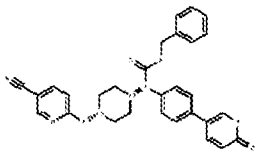
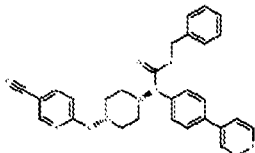
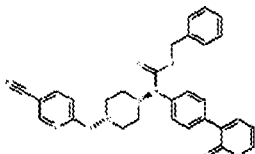
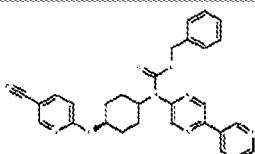
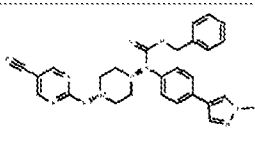
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
158	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-fluorobifenil-4-il)urea			520,3
159	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3'-fluorobifenil-4-il)urea			520,2
160	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4'-metoxibifenil-4-il)urea			532,2
161	3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			549,3

[Tabla 1-33]

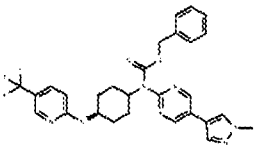
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
162	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-2-ilamino)fenil)urea			518,3
163	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)urea			518,3
164	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-4-ilamino)fenil)urea			518,3
165	2-(4-((bencilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida			552,3

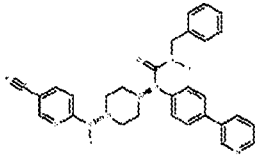
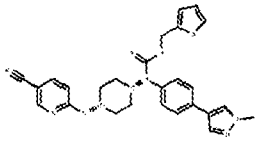
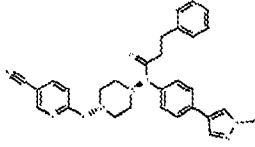
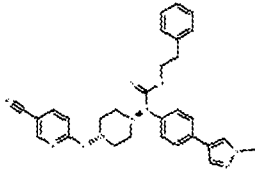
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
166	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)urea			519,2

[Tabla 1-34]

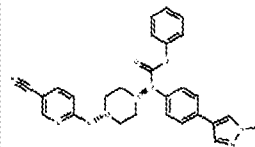
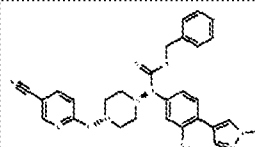
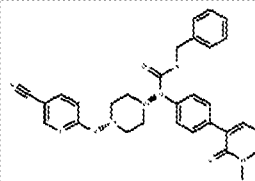
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
167	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			519,3
168	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			519,2
169	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			519,2
170	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(piridin-3-il)-pirazin-2-il)urea			505,3
171	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			507,3

[Tabla 1-35]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
172	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			551,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
173	Metanosulfonato de 3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)urea		MsOH	503,3
174	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-tienilmetil)urea			512,3
175	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-fenilpropanoamida			505,3
176	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-feniletil)urea			520,2

[Tabla 1-36]

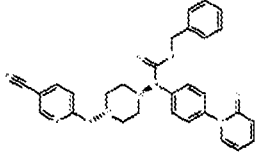
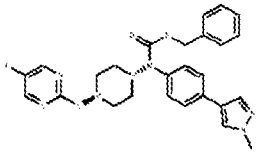
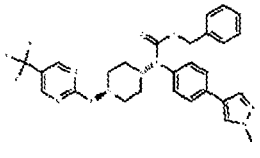
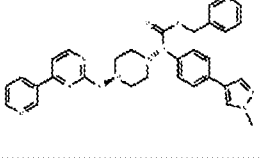
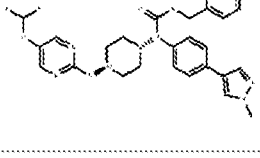
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
177	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-fenilurea			492,3
178	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			536,3
179	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			533,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
180	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			533,3
181	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)urea			533,3

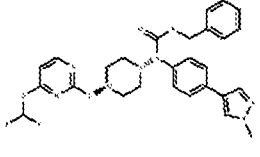
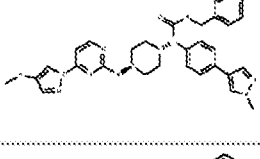
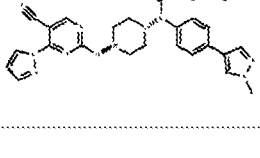
[Tabla 1-37]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
182	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5-il)urea			534,3
183	3-bencil-1-fenil-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			469,2
184	3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil)urea			481,3
185	3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)urea			482,3
186	2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida			525,3

[Tabla 1-38]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
187	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)urea			519,3
191	3-bencil-1-(trans-4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			500,3
192	3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			550,3
193	3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			559,4
194	3-bencil-1-(trans-4-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			548,3

[Tabla 1-39]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
195	3-bencil-1-(trans-4-((4-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			548,3
196	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			578,3
197	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			571,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
198	N-(2-((trans-4-((bencilcarbamoyl)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)-ciclopropanocarboxamida			565,4
199	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			580,4

[Tabla 1-40]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
200	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			651,3
201	Hidrocloreto de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea		HCl	573,5
202	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			587,4
203	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			601,4
204	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(2-(metilsulfonyl)fenoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			686,4

[Tabla 1-41]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
205	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			637,6
206	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-((2-(metilsulfonil)fenil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			685,4
207	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			
208	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			574,5
209	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			574,5

[Tabla 1-42]

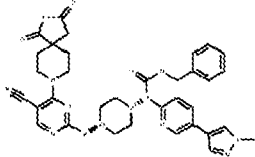
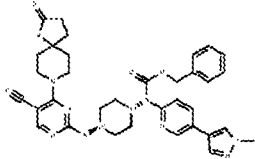
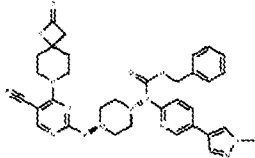
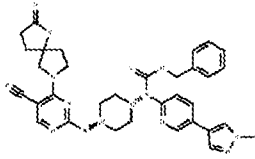
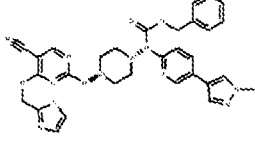
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
210	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			588,5
211	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			588,5
212	N ³ -(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-beta-alaninaamida			594,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
213	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2,3-dihidroxiopropil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			597,4
214	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-cianoetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			574,3

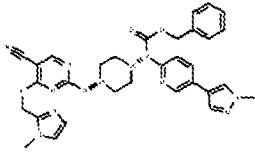
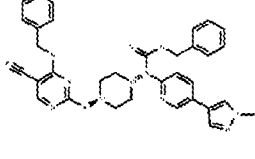
[Tabla 1-43]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
215	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			617,4
216	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
217	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5
218	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			662,5
219	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5

[Tabla 1-44]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
220	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-dioxo-2,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			674,5
221	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5
222	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,7-diazaespiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
223	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
224	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1H-imidazol-2-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			603,5

[Tabla 1-45]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
225	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			617,4
226	3-bencil-1-(trans-4-((4-(bencilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			613,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
227	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			614,5
228	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((piridin-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			614,4
229	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((piridin-4-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			614,5

[Tabla 1-46]

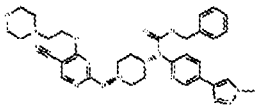
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
230	N-(3-(((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida			719,4
231	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirazin-2-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
232	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,5
233	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,5
234	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tetrahidrofuran-3-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,5

[Tabla 1-47]

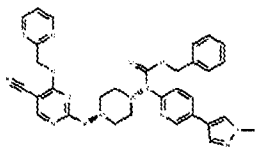
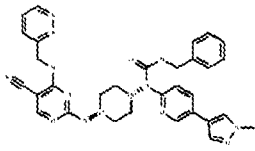
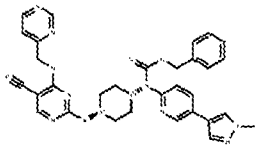
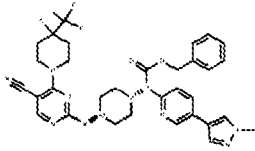
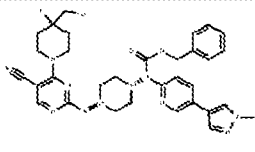
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
235	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,6
236	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-oxopirrolidin-1-il)-etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			634,5
237	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
238	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			635,5
239	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			581,4

[Tabla 1-48]

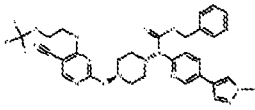
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
240	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
241	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
242	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-furilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			603,4
243	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(dimetilamino)etil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			594,4

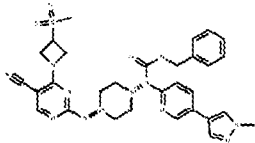
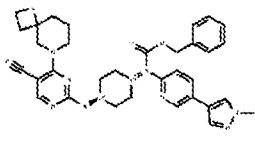
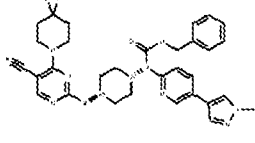
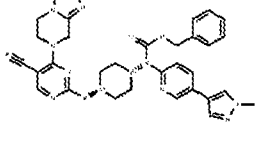
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
244	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			636,6

[Tabla 1-49]

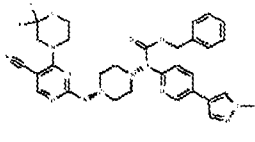
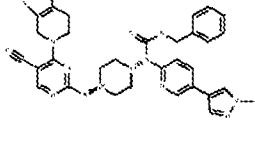
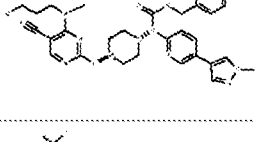
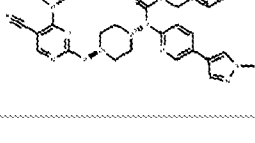
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
245	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirimidin-2-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
246	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((piridazin-3-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
247	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirimidin-4-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
248	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			675,4
249	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluoro-4-(hidroximetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			639,5

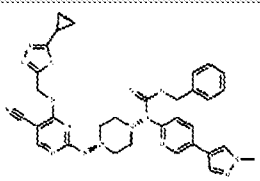
[Tabla 1-50]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
250	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(trifluorometoxi)etil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			635,5

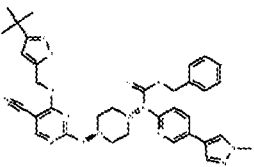
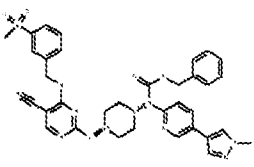
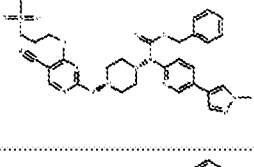
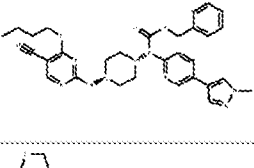
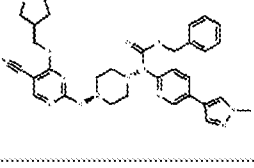
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
251	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			641,4
252	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-6-azaespiro[3,5]nona-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
253	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			627,4
254	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			630,4

[Tabla 1-51]

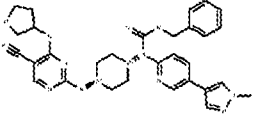
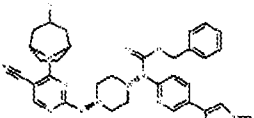
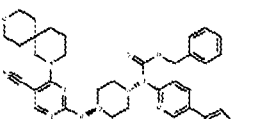
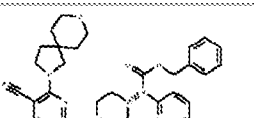
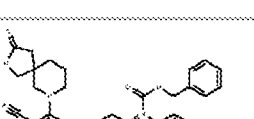
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
255	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,2-difluoromorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			629,4
256	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,4
257	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxipropil)(metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4
258	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6,6-difluoro-3-azabicyclo-[3,1,0]hexa-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			625,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
259	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			645,5

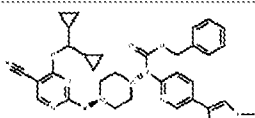
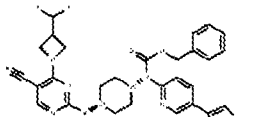
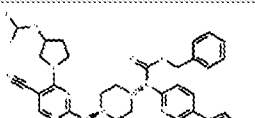
[Tabla 1-52]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
260	3-bencil-1-(trans-4-((4-(((3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			659,5
261	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(metilsulfonil)bencil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			691,4
262	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(metilsulfonil)propil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			643,4
263	3-bencil-1-(trans-4-((4-(butilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			579,5
264	Trifluoroacetato de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirrolidin-3-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il)urea		CF ₃ COOH	606,5

[Tabla 1-53]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
265	Trifluoroacetato de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(pirrolidin-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea		CF ₃ COOH	592,5
266	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-8-azabicyclo[3,2,1]octa-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
267	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(9-oxa-2-azaespiro[5,5]undeca-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			661,6
268	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(8-oxa-2-azaespiro[4,5]deca-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,6
269	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxo-2,7-diazaespiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5

[Tabla 1-54]

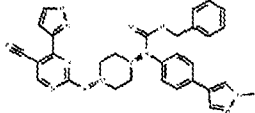
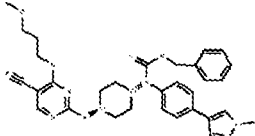
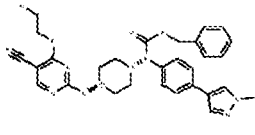
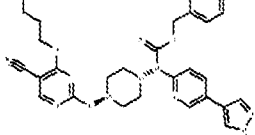
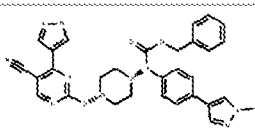
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
270	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((ciclopropilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			617,4
271	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(difluorometil)azetidín-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			613,4
272	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(difluorometoxi)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			643,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
273	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			671,5
274	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			586,3

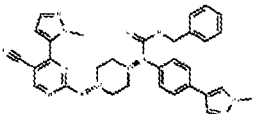
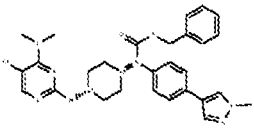
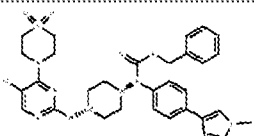
[Tabla 1-55]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
275	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiбутан-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4
276	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(trifluorometil)fenil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			652,5
277	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			639,4
278	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			587,4
279	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			587,4

[Tabla 1-56]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
280	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			573,4
281	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			594,4
282	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxietil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			566,4
283	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			581,5
284	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			573,5

[Tabla 1-57]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
285	Formiato de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea		ácido fórmico c	585,2
286	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			559,4
287	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			649,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
288	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(2-(isopropilsulfonil)fenoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			714,4
289	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(metil(2-(metilsulfonil)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			699,5

[Tabla 1-58]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
290	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			637,5
291	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			623,5
292	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiázepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
293	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-hidroxiciclopropil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
294	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxiázetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			579,4

[Tabla 1-59]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
295	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-ciano-3-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			616,4
296	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
297	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,5
298	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
299	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,4

[Tabla 1-60]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
300	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			606,5
301	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dióxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			641,4
302	1-(trans-4-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			634,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
303	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,4
304	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,4

[Tabla 1-61]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
305	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
306	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			635,5
307	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
308	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octa-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,5
309	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-7-oxa-2,5-diazaespiro[3,4]octa-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			634,5

[Tabla 1-62]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
310	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
311	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-7-azaespiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
312	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-8-azaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,5
313	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-8-azaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,5
314	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-1-oxa-8-azaespiro-[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			665,5

[Tabla 1-63]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
315	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,3-difluoro-1-oxa-8-azaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			683,5
316	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			629,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
317	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			629,5
318	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			606,5
319	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			579,4

[Tabla 1-64]

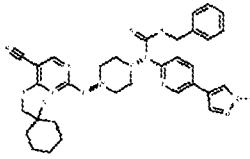
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
320	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dióxido-tietan-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			625,2
321	3-bencil-1-(trans-4-((4-((5-terc-butil-1,3-oxazol-2-il)metoxi)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			661,5
322	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			574,3
323	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			589,5
324	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxibutil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4

[Tabla 1-65]

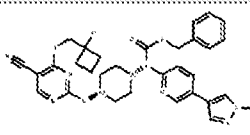
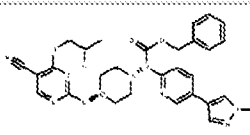
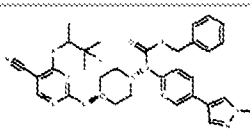
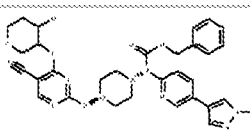
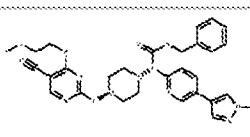
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
325	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiciclohexil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
326	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,5
327	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-(hidroximetil)ciclopentil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
328	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxibutil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4
329	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4

[Tabla 1-66]

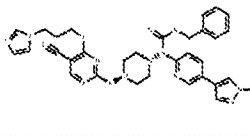
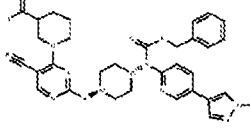
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
330	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-hidroxiciclopentil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
331	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxiciclopentil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,4
332	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4
333	1,5-anhidro-3-((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,3-didesoxipentitol			623,5

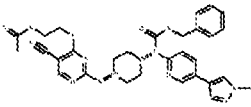
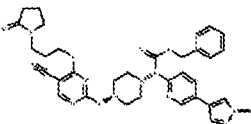
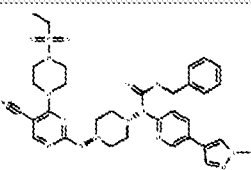
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
334	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-hidroxiciclohexil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			635,5

[Tabla 1-67]

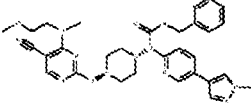
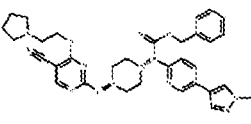
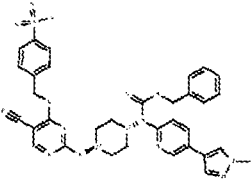
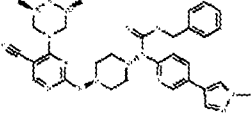
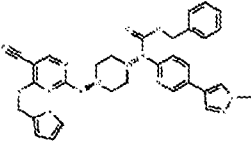
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
335	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-hidroxiciclobutil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,4
336	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			581,4
337	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,5
338	1,5-anhidro-2-((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,4-didesoxipentitol			623,5
339	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-metoxietil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			581,5

[Tabla 1-68]

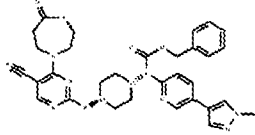
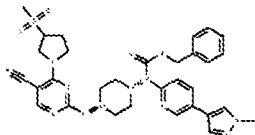
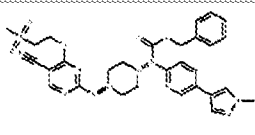
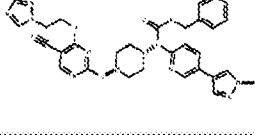
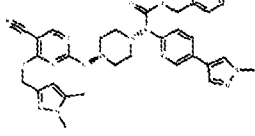
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
340	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			631,5
341	1-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida			634,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
342	N-(2-((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)acetamida			
343	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			648,5
344	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(etilsulfonil)-piperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			

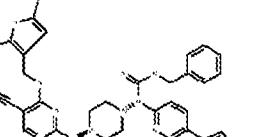
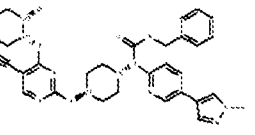
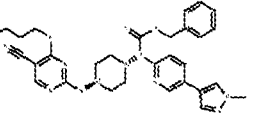
[Tabla 1-69]

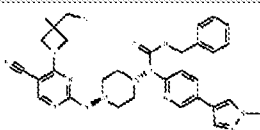
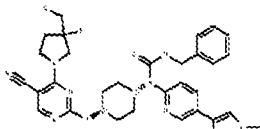
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
345	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-metoxietil)(metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			595,4
346	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(pirrolidin-1-il)-etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,6
347	4-(((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)bencenosulfonamida			692,4
348	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
349	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-tienilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			619,4

[Tabla 1-70]

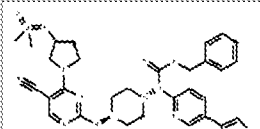
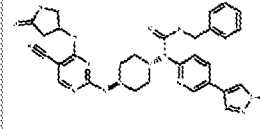
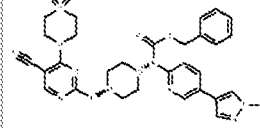
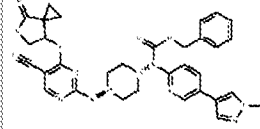
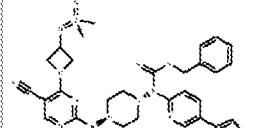
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
350	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,5
351	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			655,5
352	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(metilsulfonyl)etil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			629,4
353	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			618,4
354	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			631,5

[Tabla 1-71]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
355	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((2,5-dimetil-3-furil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			631,5
356	1,5-anhidro-2-((2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,4-didesoxi-D-treo-pentitol			623,5
357	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-fluoro-propil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea		sal	583,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
358	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			611,4
359	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			625,5

[Tabla 1-72]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
360	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-((dimetil(óxido)-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			668,5
361	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((5-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			606,5
362	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(metilimino)-1-óxido-1lambda ⁴ ,4-tiazinan-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			654,5
363	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((4-oxo-5-azaespiro[2.4]hepta-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,5
364	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-((dimetil(óxido)-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			654,5

[Tabla 1-73]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
365	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-((dimetil(óxido)-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			682,5
366	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metilhexahidropirrol-3,4-b)pirrol-5(1H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,6
367	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dióxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			641,4
368	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metilhexahidropirrol-3,4-b)pirrol-1(2H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,5
369	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			653,4

[Tabla 1-74]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
370	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dióxido-1,4-tiazepan-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			655,5
371	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxabicyclo[4,2,0]octa-7-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
372	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
373	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
374	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4

[Tabla 1-75]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
375	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(trifluorometil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			659,5
376	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,3-difluorociclobutil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			611,2
377	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-óxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			625,4
378	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			639,5
379	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,4-dihidro-2, 7-naftiridin-2(1H)-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			640,5

[Tabla 1-76]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
380	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			640,4
381	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,5
382	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-cianopirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
383	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3aR,7aR)-3-oxooctahidro-5H-pirrol[3,4-c]piridin-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
384	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5

[Tabla 1-77]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
385	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,6
386	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
387	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,4

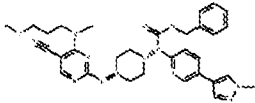
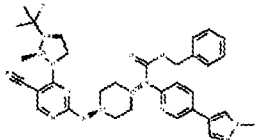
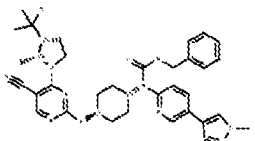
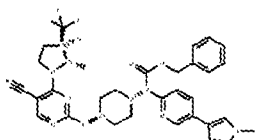
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
388	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			607,5
389	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5

[Tabla 1-78]

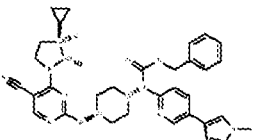
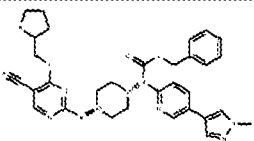
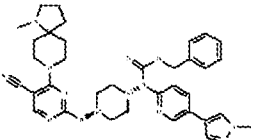
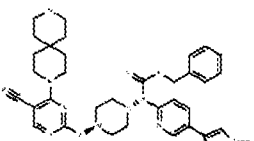
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
390	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2R)-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			621,5
391	N-(1-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)-N-etilacetamida			662,6
392	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,6
393	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-etoxipropil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,5
394	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((tietan-3-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,4

[Tabla 1-79]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
395	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)-(metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
396	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metoxipropil)-(metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,5
397	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3S)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			649,6
398	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2R,3R)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			649,6
399	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			675,4

[Tabla 1-80]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
400	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,6
401	Trifluoroacetato de 3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirrolidin-2-ilmetil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea		CF ₃ COOH	606,5
402	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5
403	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxa-9-azaespiro[5,5]undeca-9-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			661,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
404	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5

[Tabla 1-81]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
405	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-oxa-1-azaespiro[3,5]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
406	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(8-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,5
407	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3,4]octa-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			619,4
408	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3,5]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
409	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,2-dióxido-2-tia-7-azaespiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			695,5

[Tabla 1-82]

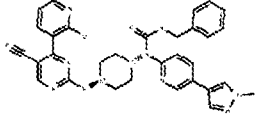
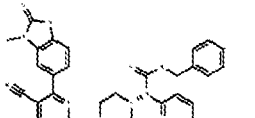
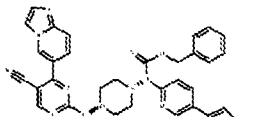
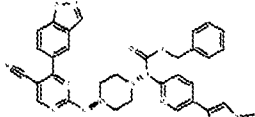
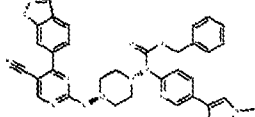
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
410	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,5]nona-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5
411	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			619,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
412	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-7-azaespiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,6
413	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaespiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			647,5
414	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaespiro[4,4]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,5

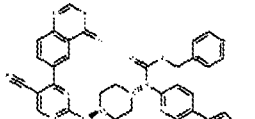
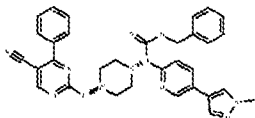
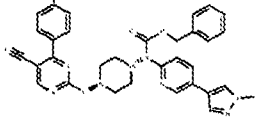
[Tabla 1-83]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
415	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hepta-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			605,5
416	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,5-dioxa-8-azaespiro[3,5]nona-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			635,5
417	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]hepta-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			605,5
418	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,5
419	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-hidroxipiridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			601,4

[Tabla 1-84]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
420	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-hidroxipiridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			601,4
421	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			654,5
422	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			624,4
423	1-(trans-4-((4-(1,2-benzotiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			641,4
424	1-(trans-4-((4-(1,2-benzotiazol-6-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			641,4

[Tabla 1-85]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
425	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			650,3
426	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-fenilpirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			584,4
427	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
428	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,4
429	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			668,4

[Tabla 1-86]

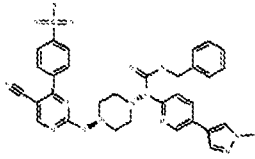
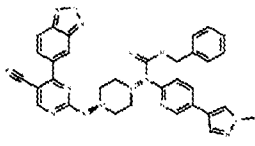
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
430	N-(3-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)fenil)acetamida			641,4
431	4-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)benzamida			627,4
432	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(dimetilamino)fenil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			627,4
433	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(piridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			585,4
434	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-clorofenil)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			618,4

[Tabla 1-87]

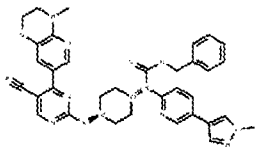
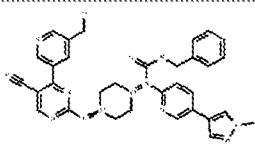
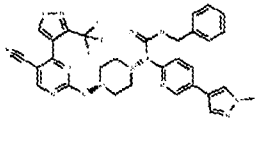
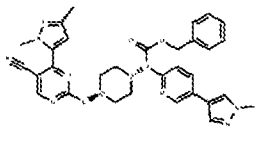
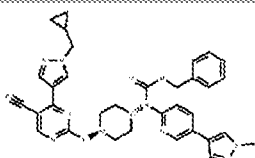
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
435	1-(trans-4-((4-(4-acetilfenil)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			626,4
436	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-metoxipiridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
437	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
438	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-fluoro-fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
439	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			609,4

[Tabla 1-88]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
440	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			663,3
441	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
442	3-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)bencenosulfonamida			663,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
443	4-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)bencenosulfonamida			661,3
444	1-(trans-4-((4-(2,1,3-benzo-oxadiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			626,4

[Tabla 1-89]

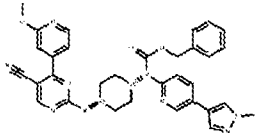
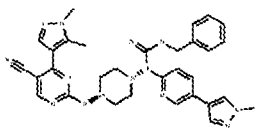
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
445	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido-[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			656,4
446	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
447	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			640,4
448	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
449	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			628,4

[Tabla 1-90]

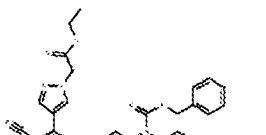
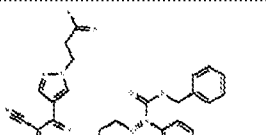
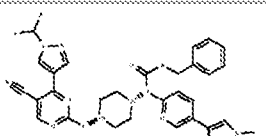
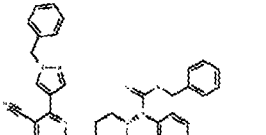
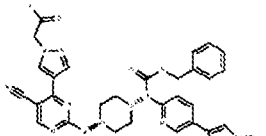
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
450	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			656,4
451	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
452	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			616,4
453	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			619,4
454	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			639,4

[Tabla 1-91]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
455	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			667,5
456	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
457	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			603,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
458	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-metoxipiridin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,4
459	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4

[Tabla 1-92]

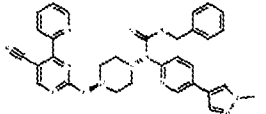
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
460	(4-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo			660,4
461	3-(4-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanamida			645,5
462	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			624,4
463	3-bencil-1-(trans-4-((4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			664,5
464	2-(4-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida			631,4

[Tabla 1-93]

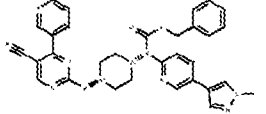
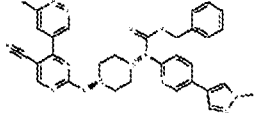
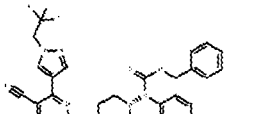
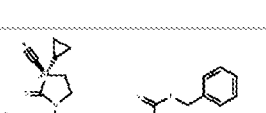
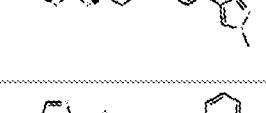
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
465	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			658,5
466	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			624,4
467	2-(2-((trans-4-((bencilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-indol-6-carboxilato de metilo			681,4
468	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4
469	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			588,4

[Tabla 1-94]

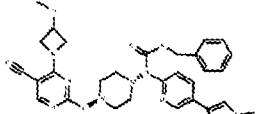
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
470	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			640,4
471	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			638,5
472	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			588,5
473	3-bencil-1-(4-((5-ciano-4-(1H-imidazol-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			574,4

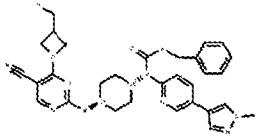
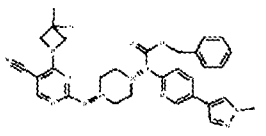
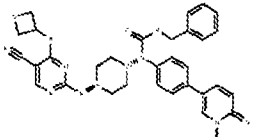
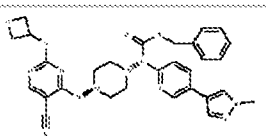
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
474	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			585,4

[Tabla 1-95]

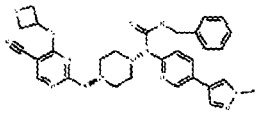
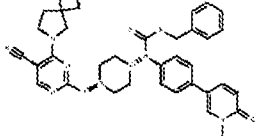
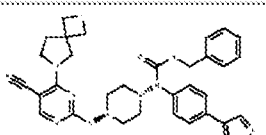
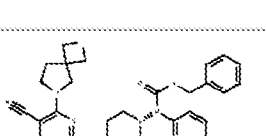
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
475	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			585,4
476	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-metilpiridazin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			600,4
477	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			656,4
478	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3S)-3-ciano-3-ciclopropil-2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			656,5
479	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			658,4

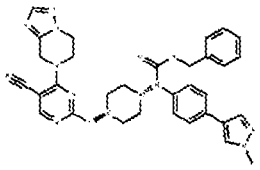
[Tabla 1-96]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
480	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4

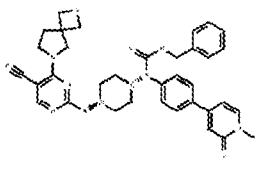
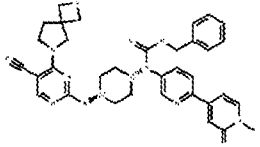
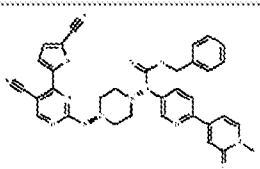
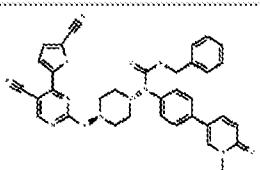
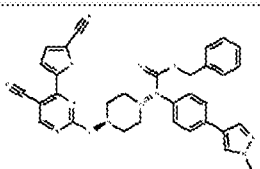
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
481	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
482	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
483	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			603,2
484	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-2-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			580,4

[Tabla 1-97]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
485	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			580,4
486	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			645,4
487	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			618,4
488	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			620,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
489	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			629,4

[Tabla 1-98]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
490	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			645,4
491	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			646,4
492	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			642,3
493	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			639,4
494	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			614,3

[Tabla 1-99]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
495	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			616,3
496	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			641,3
497	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-((2-(isopropilsulfonyl)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			713,4
498	1-(trans-4-((4-(1,3-benzotiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			640,4
499	1-(trans-4-((4-(1,3-benzotiazol-6-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			640,4

[Tabla 1-100]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
500	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			545,4
501	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(isopropilsulfonyl)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			702,4
502	3-bencil-1-(trans-4-((4-cloro-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			541,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
503	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,4
504	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			536,3

[Tabla 1-101]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
505	3-bencil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			524,3
506	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			630,5
507	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			698,5
508	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,7-dihidro-6H-pirrol-[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			626,4
509	3-bencil-1-(trans-4-((4-(((5-terc-butil-1,3-oxazol-2-il)metil)amino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,5

[Tabla 1-102]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
510	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1H-pirazol-5-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			603,5
511	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			617,4
512	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,3-tiazol-2-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			620,5
513	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-oxabicyclo-[2,2,1]hepta-2-ilamino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			619,4
514	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-4-oxo-imidazolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			606,5

[Tabla 1-103]

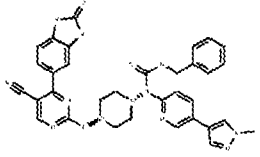
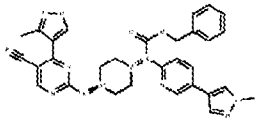
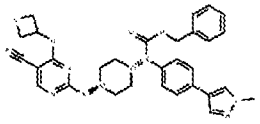
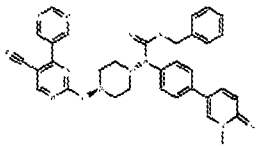
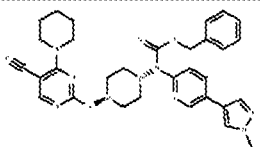
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
515	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-oxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			579,4
516	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((3,3-difluorociclobutil)-metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			627,4
517	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(espiro-[2,2]penta-1-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			589,5

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
518	1-(trans-4-((4-(adamantan-1-ilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			657,5
519	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			537,4

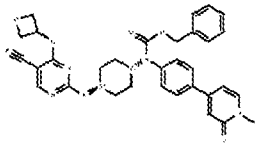
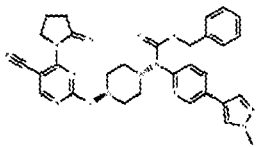
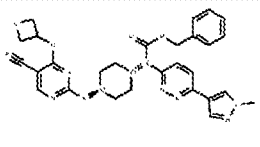
[Tabla 1-104]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
520	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			615,3
521	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			625,4
522	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			638,5
523	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(morfolin-4-il-sulfonil)fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			733,5
524	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			602,4

[Tabla 1-105]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
525	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			640,4
526	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			588,4
527	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			576,1
528	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			610,3
529	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			591,5

[Tabla 1-106]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
530	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			605,4
531	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			591,4
532	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			580,4

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
533	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			674,4
534	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			587,3

[Tabla 1-107]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
535	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			585,3
536	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			608,2
537	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dióxido-tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			640,4
538	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			616,3
539	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			578,3

[Tabla 1-108]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
540	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)urea			587,4
541	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			620,4
542	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			589,4
543	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			606,3
544	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)urea			575,3

[Tabla 1-109]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
545	1-bencil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-metil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			633,4
546	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			689,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
547	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			634,4
548	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			690,3
549	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			614,4

[Tabla 1-110]

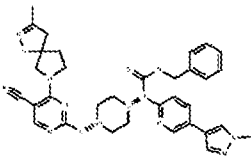
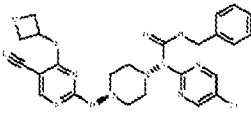
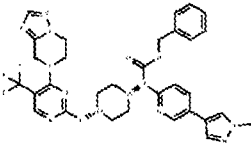
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
550	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)urea			600,3
551	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			575,3
552	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			589,4
553	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			607,3
554	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			647,3

[Tabla 1-111]

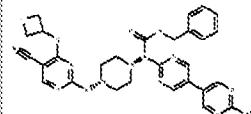
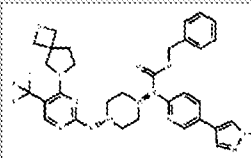
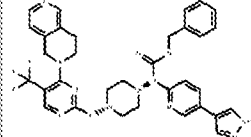
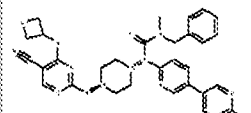
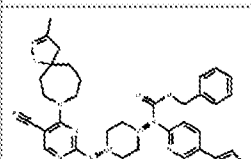
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
555	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			628,3
556	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,5]deca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			660,4
557	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			674,4
558	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-metil-5-oxa-2,6-diazaespiro[3,4]octa-6-en-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			632,3
559	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			601,3

[Tabla 1-112]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
560	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)urea			615,3
561	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)urea			689,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
562	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,7-diazaespiro[4,4]nona-2-en-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			646,4
563	3-bencil-1-(5-bromopirimidin-2-il)-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			578,2
564	Hidrocloreto de 3-bencil-1-(trans-4-((4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea		HCl	673,3

[Tabla 1-113]

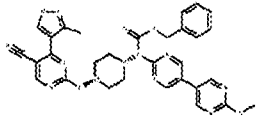
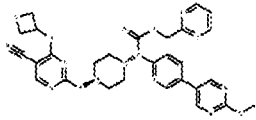
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
565	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			608,3
566	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octa-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			662,4
567	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			683,3
568	1-bencil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-metilurea			621,4
569	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			674,4

[Tabla 1-114]

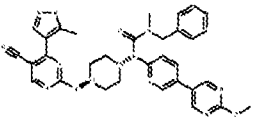
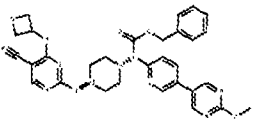
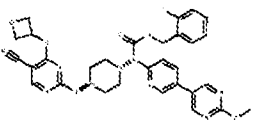
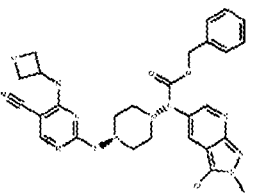
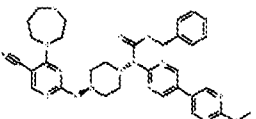
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
570	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			674,4
571	N-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenilazetidina-1-carboxamida			633,4
572	1-bencil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-etil-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			635,4
573	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-indazol-6-il)urea			550,2
574	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)urea			622,3

[Tabla 1-115]

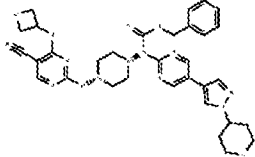
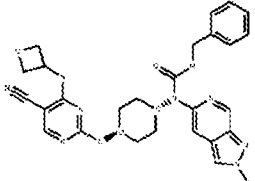
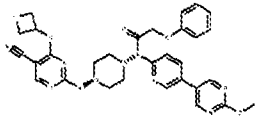
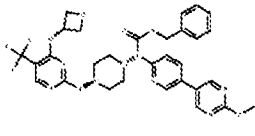
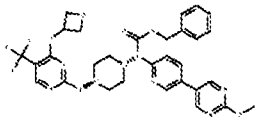
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
575	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea			580.3
576	1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea			608.3
577	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			616.3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
578	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			617,3
579	1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(pirimidin-2-ilmetil)urea			609,3

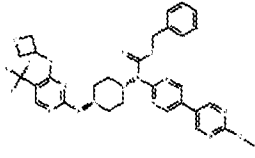
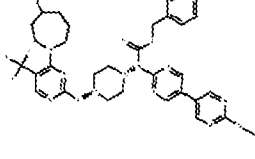
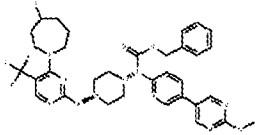
[Tabla 1-116]

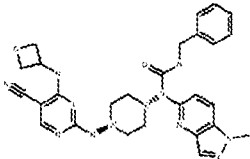
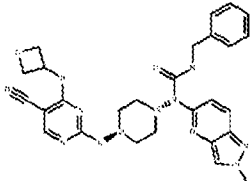
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
580	1-bencil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-metilurea			630,4
581	(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo			608,3
582	1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorobencil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			625,3
583	3-bencil-1-(3-cloro-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			585,2
584	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			636,4

[Tabla 1-117]

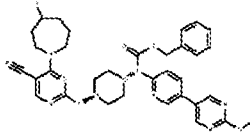
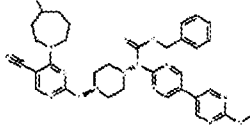
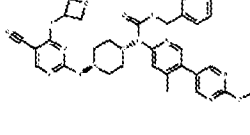
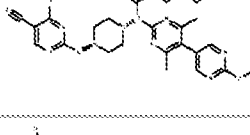
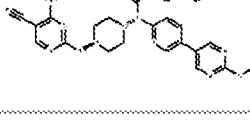
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
585	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea			650,3
586	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-metil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)urea			553,3
587	N-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida			608,3
588	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			651,2
589	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			650,3

[Tabla 1-118]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
590	3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			651,3
591	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiazepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			693,3
592	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiazepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			692,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
593	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)urea			551,2
594	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)urea			551,2

[Tabla 1-119]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
595	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			649,3
596	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			650,3
597	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metilpiridin-2-il)urea			621,3
598	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-4,6-dimetil-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			636,3
599	(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo			650,3

[Tabla 1-120]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
600	(trans-4-((4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo			683,2
601	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			683,2
602	(trans-4-((4-(4-hidroxiazepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo			693,4
603	(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de bencilo			640,3
604	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluoro-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			640,3

[Tabla 1-121]

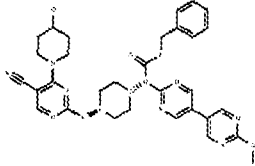
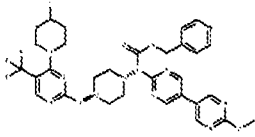
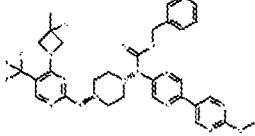
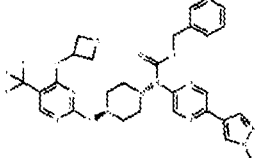
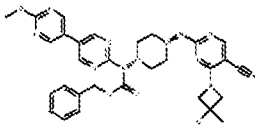
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
605	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metiloxetan-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			593,2
606	3-bencil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			652,2
607	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metiloxetan-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			622,2

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
608	(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo			609,2
609	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			608,2

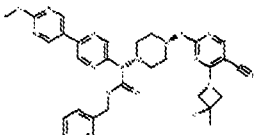
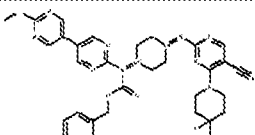
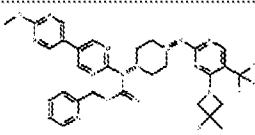
[Tabla 1-122]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
610	1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)urea			652,2
611	(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo			651,2
612	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			652,2
613	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			665,2
614	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			622,2

[Tabla 1-123]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
615	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			636,3
616	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			679,2
617	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			665,2
618	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			624,2
619	(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de bencilo			623,1

[Tabla 1-124]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
620	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			622,3
621	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluoro-4-(hidroximetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			668,3
622	(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo			667,2

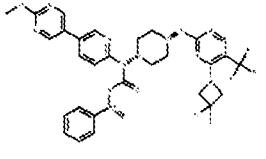
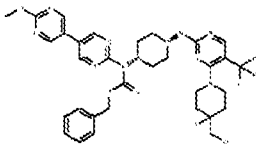
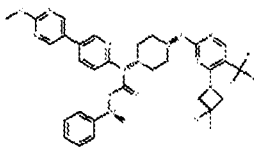
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
623	N-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamida			665,2
624	(trans-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo			681,3

[Tabla 1-125]

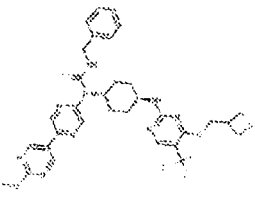
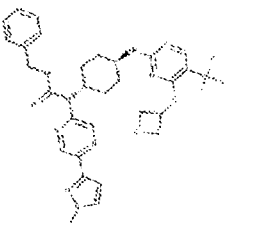
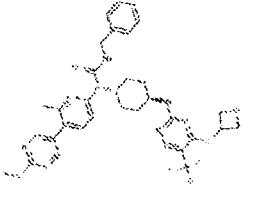
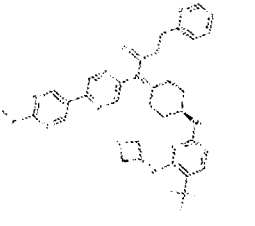
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
625	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			664,3
626	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			621,3
627	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamida			652,2
628	(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de piridin-2-ilmetilo			666,2
629	(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)carbamato de piridin-2-ilmetilo			653,3

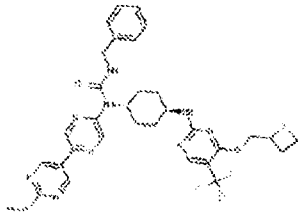
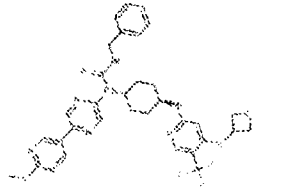
[Tabla 1-126]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
630	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea			665,3

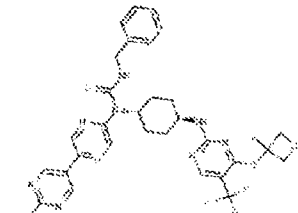
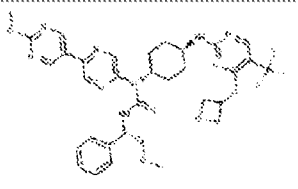
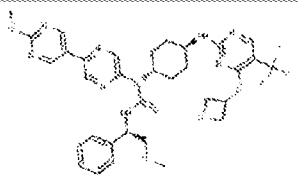
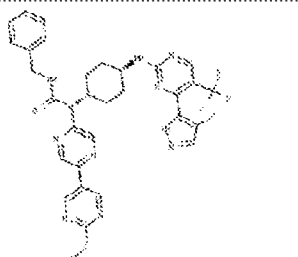
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
631	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)urea			678,3
632	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)urea			711,3
633	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)urea			678,2

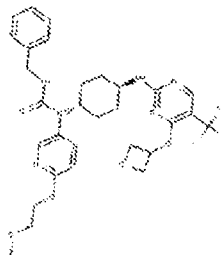
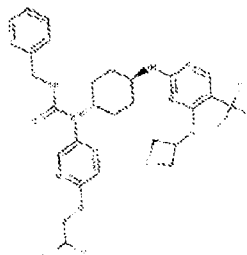
[Tabla 1-127]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
634	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			666,3
635	3-bencil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			624,3
636	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-metilpiridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			665,3
637	(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de (piridin-2-il)metilo			654,3

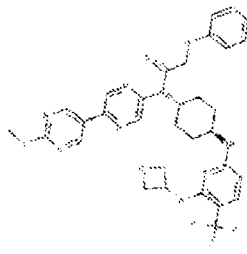
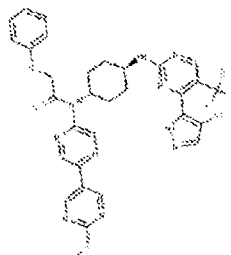
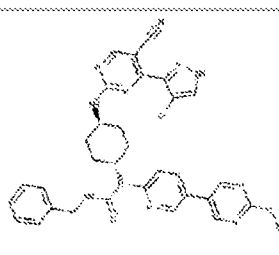
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
638	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			666,3
639	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)urea			651,3

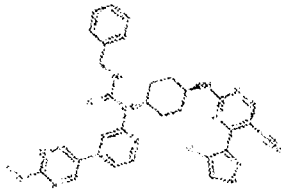
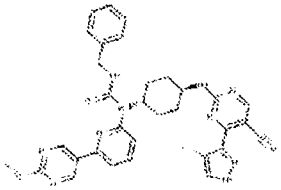
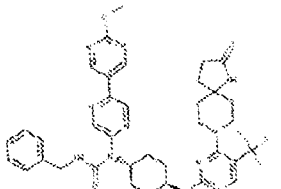
[Tabla 1-128]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
640	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			666,3
641	3-((1S)-2-metoxi-1-feniletil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			696,3
642	3-((1R)-2-metoxi-1-feniletil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			696,3
643	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			680,2

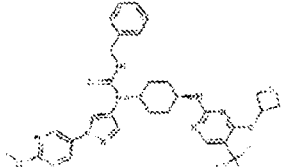
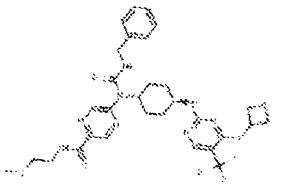
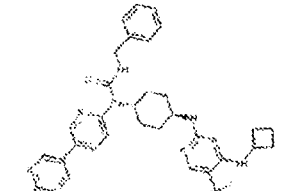
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
644	3-bencil-1-(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			618,3
645	3-bencil-1-(5-(2,2-difluoroetoxi)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			624,2

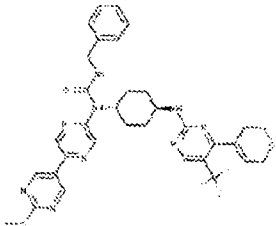
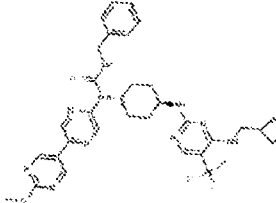
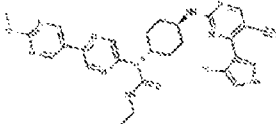
[Tabla 1-129]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
646	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamida			653,2
647	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-fenoxiacetamida			681,2
648	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			637,3

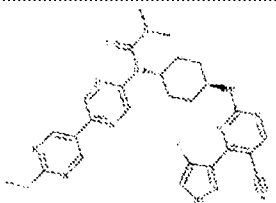
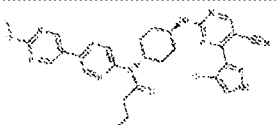
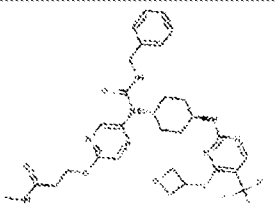
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
649	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			636,3
650	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			636,3
651	3-bencil-1-(5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxo-1,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			732,4

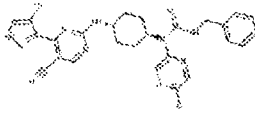
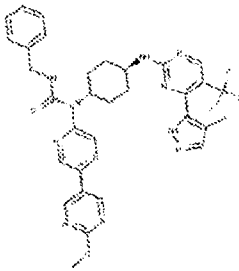
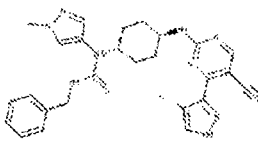
[Tabla 1-130]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
652	3-bencil-1-(1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			640,3
653	5-((bencilcarbamoil)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-amino)-N-(2-metoxietil)-pirazina-2-carboxamida			645,3
654	3-bencil-1-(trans-4-((4-(ciclobutilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			649,3

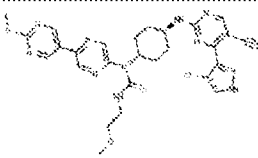
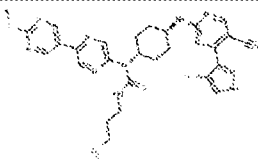
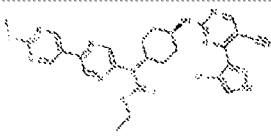
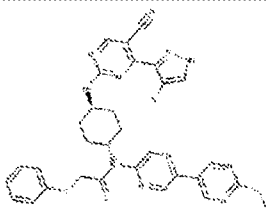
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
655	3-bencil-1-(trans-4-((4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			662,3
656	3-bencil-1-(trans-4-((4-((ciclobutilmetil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			663,3
657	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			575,3

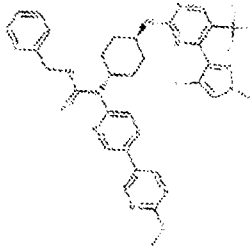
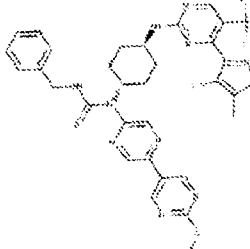
[Tabla 1-131]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
658	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3,3-dimetilurea			575,2
659	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida			574,2
660	3-((5-((bencilcarbamoil)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)amino)pirazin-2-il)oxi)-N-metilpropanamida			645,3

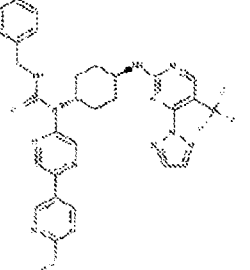
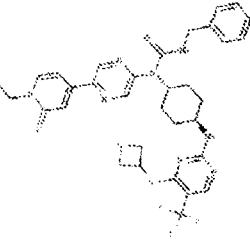
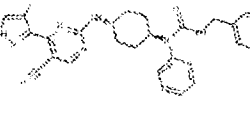
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
661	3-bencil-1-(5-bromopirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			607,1
662	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			660,3
663	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)urea			531,2

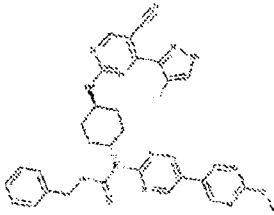
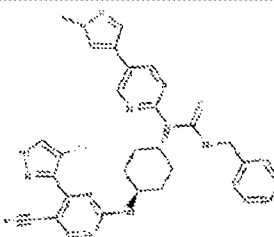
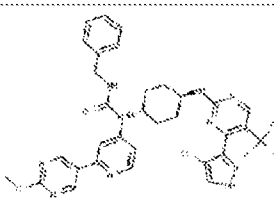
[Tabla 1-132]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
664	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			605,3
665	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxipropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			619,4
666	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de etilo			576,2
667	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-fenoxiacetamida			638,3

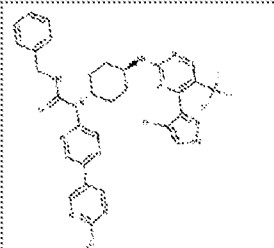
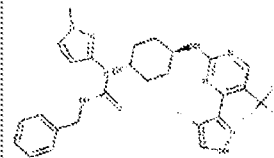
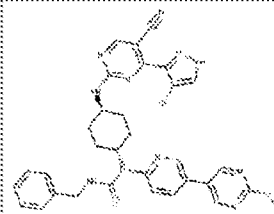
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
668	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			694,3
669	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			694,2

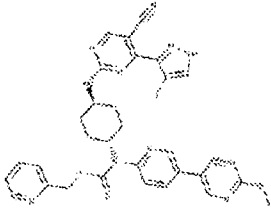
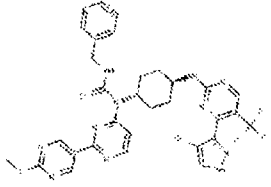
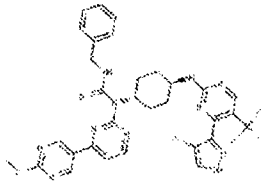
[Tabla 1-133]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
670	3-bencil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			647,3
671	3-bencil-1-(5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			665,3
672	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-piridin-2-ilurea			528,2

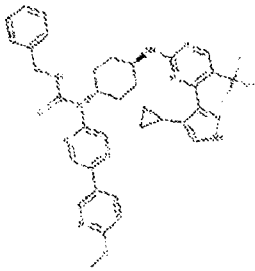
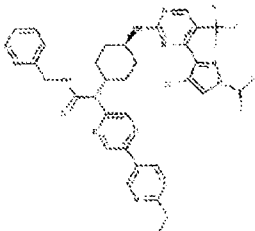
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
673	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi(5,5'-bipirimidin)-2-il)urea			637,3
674	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)urea			609,3
675	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-4-il)urea			679,2

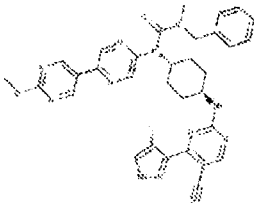
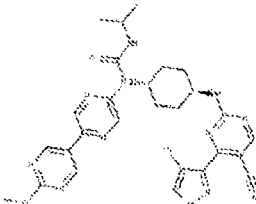
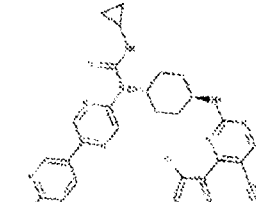
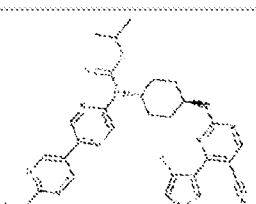
[Tabla 1-134]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
676	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-bromo-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			724,2
677	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea			574,2
678	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			636,3

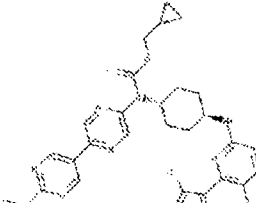
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
679	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (piridin-2-il)metilo			638,3
680	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi(2,5'-bipirimidin)-4-il)urea			680,2
681	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi(4,5'-bipirimidin)-2-il)urea			680,2

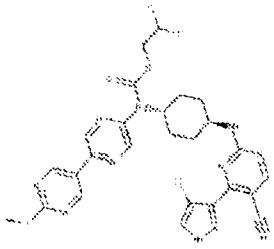
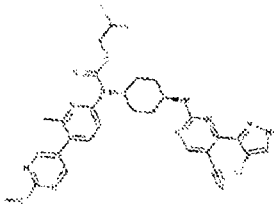
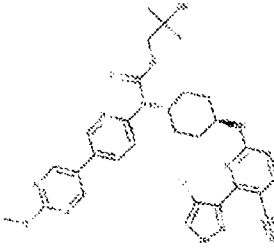
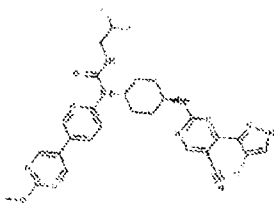
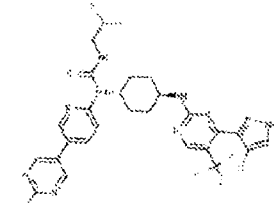
[Tabla 1-135]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
682	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			686,3
683	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			730,3

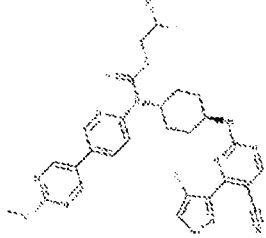
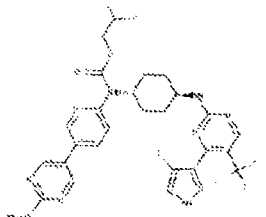
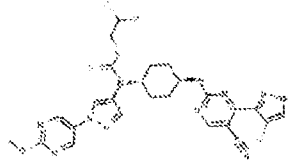
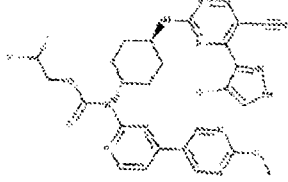
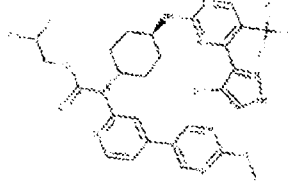
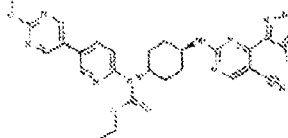
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
684	1-bencil-3-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-metilurea			651,3
685	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-ciano-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-propan-2-ilurea			589,3
686	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-ciclopropil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			587,2
687	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de propan-2-ilo			590,2

[Tabla 1-136]

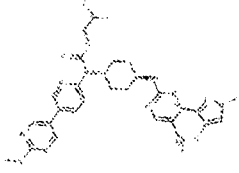
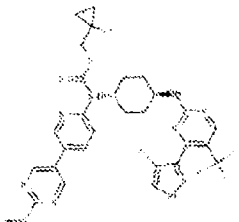
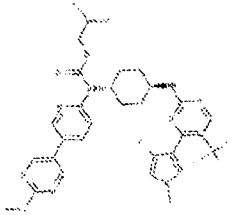
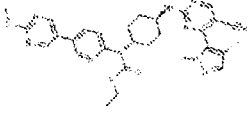
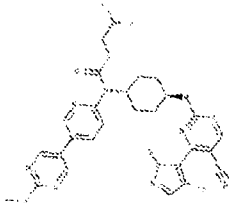
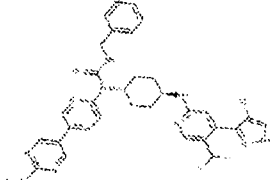
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
688	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de ciclopropilmetilo			602,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
689	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			612,2
690	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-metilpiridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			625,2
691	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			619,3
692	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			610,2
693	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			653,3

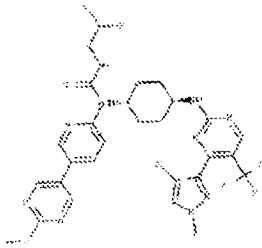
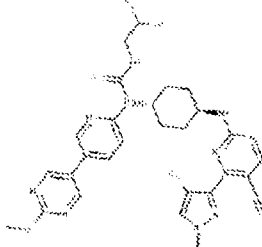
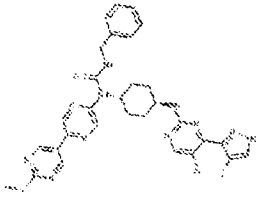
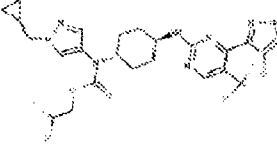
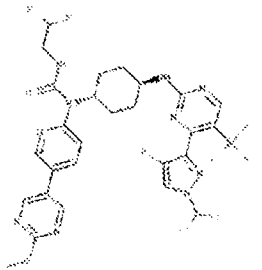
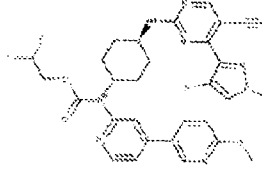
[Tabla 1-137]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
694	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			611,2
695	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			654,2
696	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			600,2
697	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			611,2
698	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			654,2
699	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de etilo			589,2

[Tabla 1-138]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
700	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			625,2
701	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (1-fluorociclopropil)metilo			662,2
702	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexilo) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			668,2
703	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de etilo			589,2
704	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			625,2
705	3-bencil-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			662,2

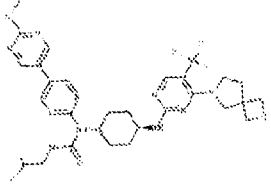
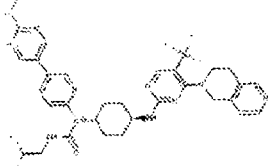
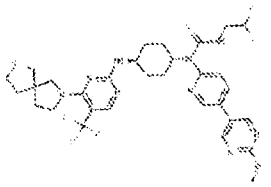
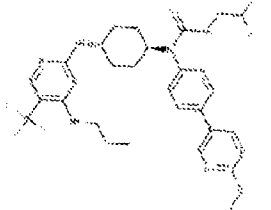
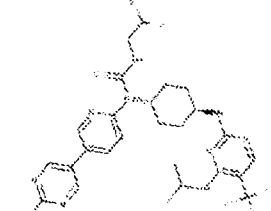
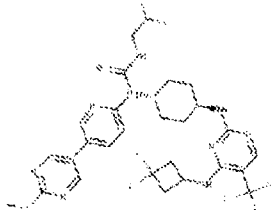
[Tabla 1-139]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
706	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			667,2
707	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			624,2
708	3-bencil-1-(trans-4-((5-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			646,2
709	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			589,2
710	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			703,3
711	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			625,3

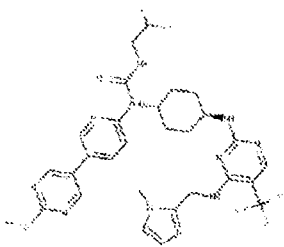
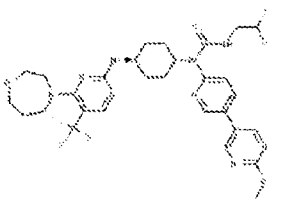
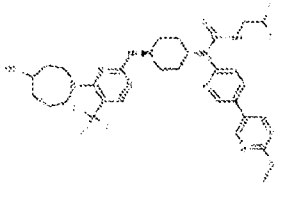
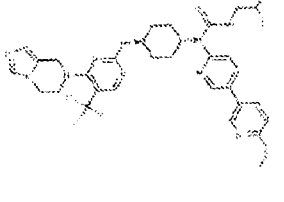
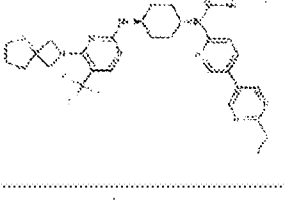
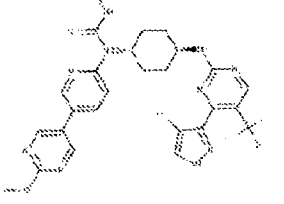
[Tabla 1-140]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
712	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetil			668,3
713	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(6-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			664,3
714	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			635,3
715	1-(trans-4-((4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			608,3
716	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			652,3
717	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			678,3

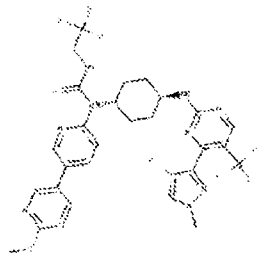
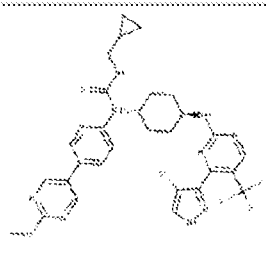
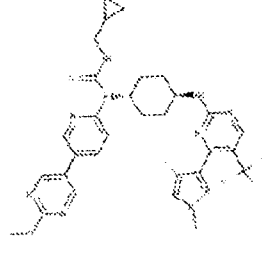
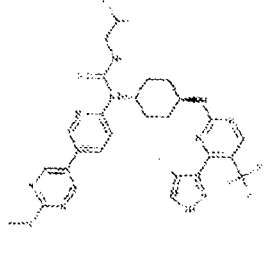
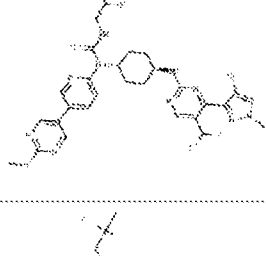
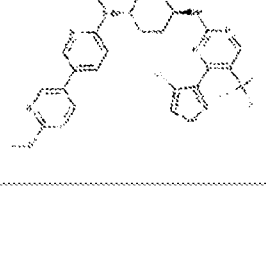
[Tabla 1-141]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
718	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			664,3
719	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			685,4
720	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			678,3
721	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(propilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			610,3
722	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((propan-2-il)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			610,3
723	1-(trans-4-((4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			658,3

[Tabla 1-142]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
724	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			662,3
725	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(1,4-oxazepan-4-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			652,3
726	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiázepan-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			666,3
727	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			674,3
728	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			664,3
729	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			671,3

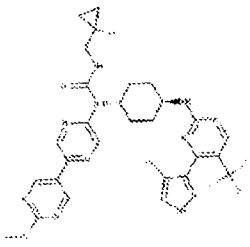
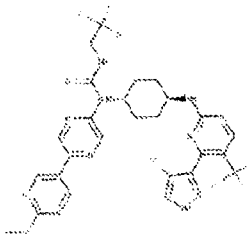
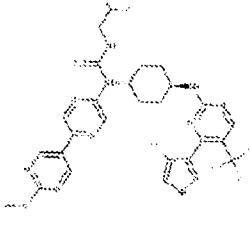
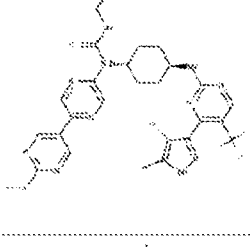
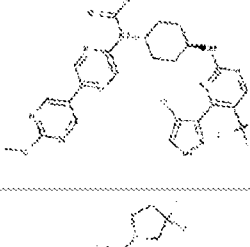
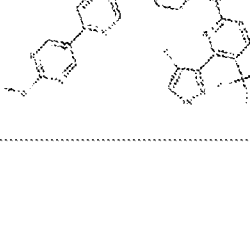
[Tabla 1-143]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
730	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			685,3
731	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			643,3
732	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			657,3
733	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(4-fluoro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			637,3
734	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(difluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			649,3
735	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoropropilo			668,2

[Tabla 1-144]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
736	(trans-4-((4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoropropilo			682,3
737	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			669,3
738	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			620,3
739	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			633,3
740	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			668,3
741	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonyl)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			708,3

[Tabla 1-145]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
742	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			662,3
743	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			672,2
744	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			654,3
745	1-(trans-4-((4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			668,3
746	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-amino)ciclohexil)-3-hidroxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-metilazetidin-1-carboxamida			660,3
747	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-amino)ciclohexil)-3,3-difluoro-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida			680,3

[Tabla 1-146]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
748	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo			673,2
749	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			709,3
750	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo			662,3
751	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-3,3-difluoro-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidín-1-carboxamida			666,2
752	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			698,3
753	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			664,3

[Tabla 1-147]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
754	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			668,3
755	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			634,3
756	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			670,3
757	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			640,3
758	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			676,2
759	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-metoxietilo			649,3

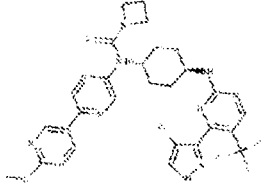
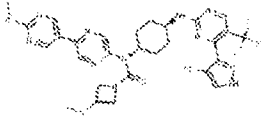
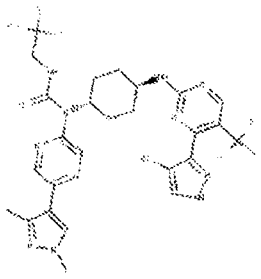
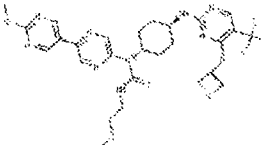
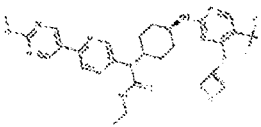
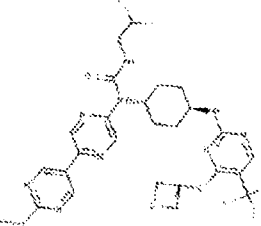
[Tabla 1-148]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
760	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de (1-fluorociclopropil)metilo			635,3
761	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de (1-fluorociclopropil)metilo			718,3
762	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			721,2
763	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			636,3
764	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			606,3
765	3-(2,2-difluoroetil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			642,3

[Tabla 1-149]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
766	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			710,3
767	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo			717,3
768	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			687,3
769	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)carbamato de (1-fluorociclopropil)metilo			662,2
770	(trans-4-((4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)carbamato de (1-fluorociclopropil)metilo			676,3
771	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-fluoro-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxamida			648,3

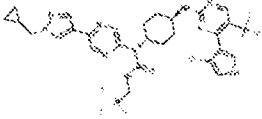
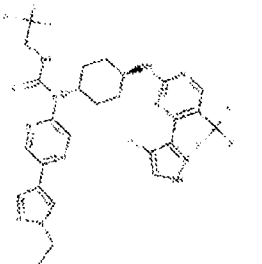
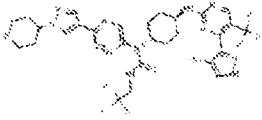
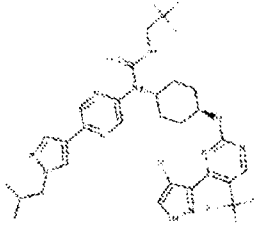
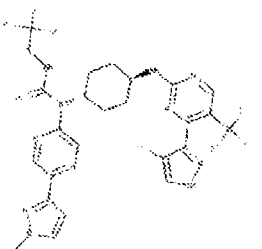
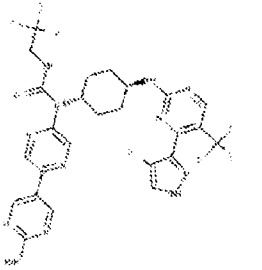
[Tabla 1-150]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
772	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxamida			630,3
773	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-3-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidina-1-carboxamida			660,3
774	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			658,3
775	3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			634,3
776	3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			604,3
777	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			640,3

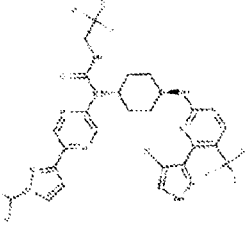
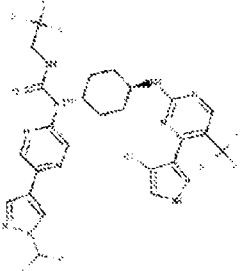
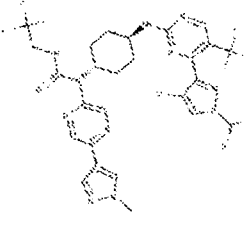
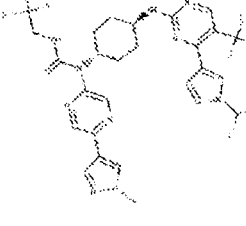
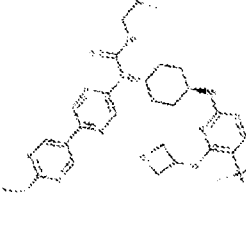
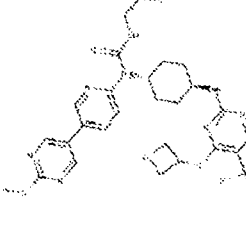
[Tabla 1-151]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
778	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-etoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			686,3
779	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			671,2
780	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			642,2
781	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			670,3
782	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			658,2
783	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			672,3

[Tabla 1-152]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
784	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			684,3
785	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			658,2
786	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			714,3
787	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			708,3
788	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			666,2
789	1-(5-(2-aminopirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			657,2

[Tabla 1-153]

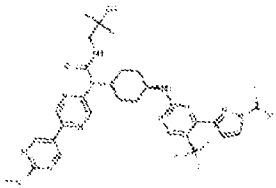
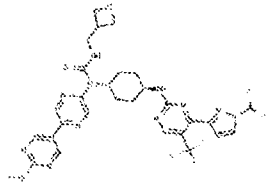
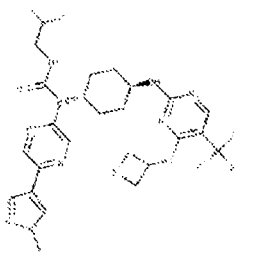
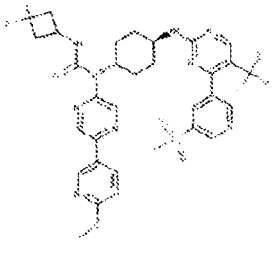
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
790	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			702,2
791	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			680,2
792	1-(trans-4-((4-(4-cloro-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			694,3
793	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			660,3
794	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			626,3
795	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			625,3

[Tabla 1-154]

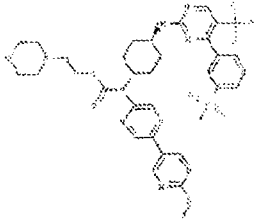
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
796	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida			619,3
797	N-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida			635,3
798	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida			672,3
799	3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			673,3
800	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-metoxietilo			704,2
801	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de etilo			674,3

[Tabla 1-155]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
802	3-((1-aminociclopropil)-metil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			675,4
803	(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de (1-aminociclopropil)metilo			676,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
804	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			678,3
805	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-((oxetan-3-il)metil)urea			676,3
806	3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			598,3
807	3-(3,3-difluorociclobutil)-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			735,3

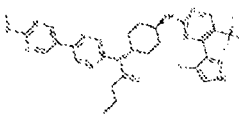
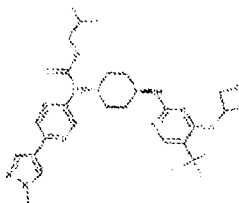
[Tabla 1-156]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
808	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(morfolin-4-il)etilo			759,4

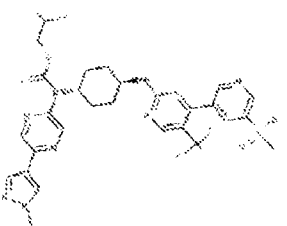
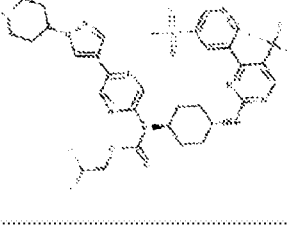
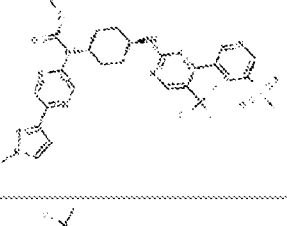
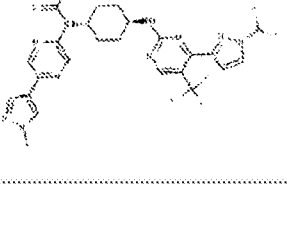
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
809	(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 2,2-difluoroetilo			599,3
810	(5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 2,2-difluoroetilo			669,3
811	N-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida			607,3
812	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida			646,3
813	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamida			589,2

[Tabla 1-157]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
814	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamida			644,3
815	2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)acetamida			563,3
816	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)butanamida			561,3
817	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida			674,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
818	N-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida			617,3
819	(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de 2,2-difluoroetilo			599,3

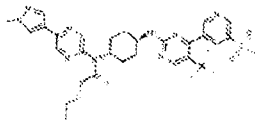
[Tabla 1-158]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
820	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			682,2
821	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			752,3
822	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirazin-2-il)carbamato de 2,2-difluoroetilo			682,2
823	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			656,3

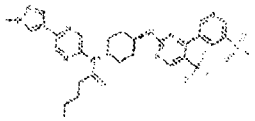
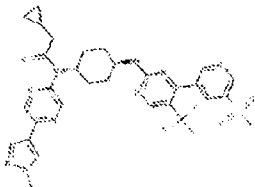
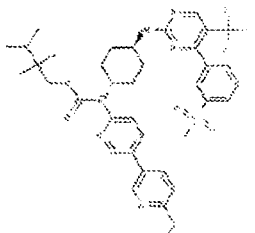
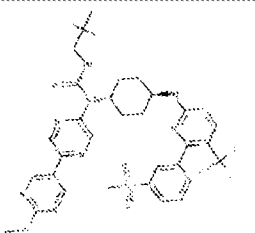
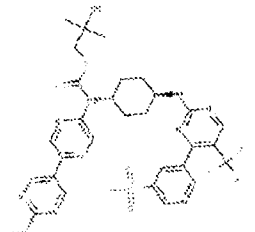
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
824	3-ciclopropil-1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea			618,3
825	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-propilurea			620,3

[Tabla 1-159]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
826	4,4-difluoro-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida			708,3
827	2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida			688,3
828	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamida			658,4
829	4,4-difluoro-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamida			680,3
830	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-metil-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamida			658,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
831	2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida			660,3

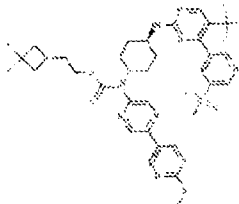
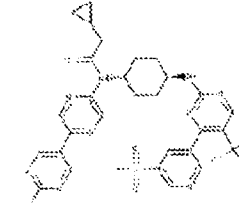
[Tabla 1-160]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
832	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)pentanamida			658,3
833	2-ciclopropil-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamida			656,3
834	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbarnato de 2-(dimetilamino)-2-metilpropilo			745,4
835	3-(2,2-difluoropropil)-1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea			723,3
836	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbarnato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			718,3

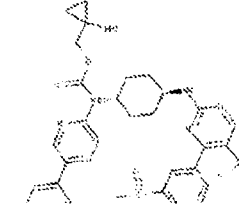
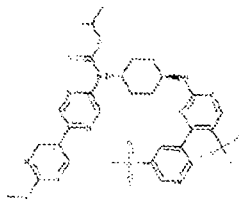
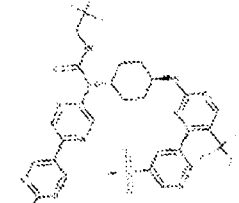
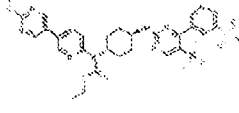
Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
837	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(azetidin-1-il)etilo			729,3

[Tabla 1-161]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
838	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			690,3
839	(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			651,3
840	(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			679,3
841	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo			663,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
842	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etilo			765,3
843	2-ciclopropil-N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamida			684,3

[Tabla 1-162]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
844	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de (1-aminociclopropil)metilo			715,3
845	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de propan-2-ilo			688,3
846	1-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea			727,3
847	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de etilo			673,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
848	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo			716,3
849	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			677,3

[Tabla 1-163]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
850	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-propilurea			647,3
851	3-ciclopropil-1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea			645,3
852	1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-propan-2-ilurea			647,3
853	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de propan-2-ilo			687,3

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
854	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato			717,3
855	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 2-metoxietilo			703,3

[Tabla 1-164]

Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
856	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)butanamida			583,3
857	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)butanamida			582,4
858	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamida			671,3

Además, los compuestos de los Ejemplos de Referencia 1-10 en las siguientes Tablas se produjeron según los métodos mostrados en los Ejemplos mencionados anteriormente o un método análogo a los mismos. En las tablas, MS muestra los valores medidos.

5

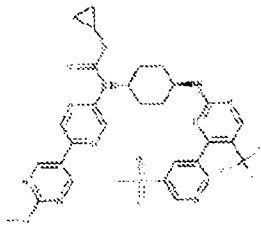
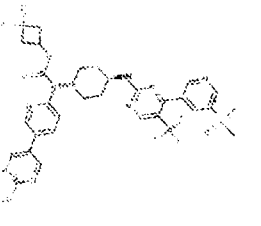
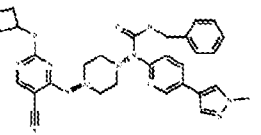
[Tabla 2-1]

Ref. Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
1	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de ciclopropilo			588,2

Ref. Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
2	N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ciclo-propanocarboxamida			670,3
3	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamato de ciclopropilo			658,3
4	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de ciclopropilo			685,3
5	1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)urea			562,2
6	(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo			637,2

[Tabla 2-2]

Ref. Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
7	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 3,3-difluorociclobutilo			736,3

Ref. Núm. Ej.	Nombre IUPAC	fórmula estructural	sal	MS
8	(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de ciclopilo			686,3
9	3,3-difluorociclobutil(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato			735,3
10	3-bencil-1-(trans-4-((5-ciano-2-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)urea			580,4

Ejemplo experimental 1: ensayo de unión a CDK12

(1) Síntesis de AT-7519 marcado con BODIPY-FL

- 5 A una mezcla de 4-((2,6-diclorobenzoil)amino)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (AT-7519) (14,92 mg), (3-(2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il-kappa-N)metilen)-2H-pirrol-5-il-kappa-N)propanoato)(difluoro)boro (9,5 mg), HATU (16,08 mg) y DMF (0,5 mL) se le añadió DIPEA (0,017 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC (agua/acetonitrilo, basado en la adición de TFA al 0,1%). La fracción obtenida se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo obtenido se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (metanol/acetato de etilo), y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo/heptano (1/1) para proporcionar (4-((2,6-diclorobenzoil)amino)-N-(1-(3-(2-((3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il-kappa-N)metilen)-2H-pirrol-5-il-kappa-N)propanoil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamidato)(difluoro)boro (AT-7519 marcada con BODIPY-FL) (14 mg).

(2) Confirmación de la unión de CDK12 y AT-7519 marcada con BODIPY-FL por TR-FRET

- 15 Se añadieron diversas concentraciones de AT-7519 marcada con BODIPY-FL a un tampón de ensayo (Hepes 50 mM (pH 7,2-7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij-35 al 0,01%, DTT 0,1 mM) complementado con complejo CDK12/CycK etiquetado con His, estreptavidina marcada con terbio (Cisbio) y anticuerpo antihistidina marcado con biotina (Thermo Fisher Scientific). La concentración final del complejo CDK12/CycK, estreptavidina marcada con terbio y anticuerpo antihistidina marcado con biotina se ajustó a 2,5 nM, 0,2 nM y 0,4 nM, respectivamente. Después de reposar durante
- 20 120 min a temperatura ambiente, la intensidad de fluorescencia derivada del terbio y BODIPY-FL se midió utilizando Envision (PerkinElmer). El valor de señal de cada pocillo se determinó utilizando la razón TR-FRET calculada por la siguiente fórmula.

$$\text{Razón TR-FRET} = (\text{valor de fluorescencia de BODIPY-FL}) / (\text{Valor de fluorescencia de terbio})$$

- 25 Se realizó un ensayo similar en presencia de AT-7519 2 µM y se tomó como una señal de TR-FRET no específica. Se confirmó que AT-7519 marcada con BODIPY-FL se une específicamente a CDK12 porque la señal de TR-FRET en condiciones en ausencia de AT-7519 fue significativamente alta en comparación con la de la presencia de AT-7519 2 µM (Fig. 1).

(3) Medición de la actividad inhibidora de CDK12 mediante ensayo de unión

Se añadió complejo CDK12/CycK etiquetado con His a un tampón de ensayo de unión complementado con AT-7519 marcada con BODIPY-FL, estreptavidina marcada con terbio y anticuerpo antihistidina marcado con biotina, y la mezcla se dejó reposar durante no menos de 60 min a temperatura ambiente. Esta solución se añadió a una placa de ensayo que contenía un compuesto de prueba dispensado en la misma, y la mezcla se dejó reposar durante 120 min a temperatura ambiente. La concentración final del complejo CDK12/CycK, AT-7519 marcada BODIPY-FL, estreptavidina marcada con terbio y anticuerpo antihistidina marcado con biotina se ajustó a 2 nM, 66 nM, 0,2 nM y 0,4 nM, respectivamente. La intensidad de fluorescencia derivada del terbio y BODIPY-FL se midió utilizando Envision. El valor de señal de cada pocillo se determinó utilizando la razón TR-FRET calculada por la siguiente fórmula.

$$\text{Razón TR-FRET} = (\text{valor de fluorescencia de BODIPY-FL}) / (\text{Valor de fluorescencia de terbio})$$

La tasa inhibidora (%) del compuesto de prueba contra CDK12 se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa inhibidora (\%)} = (1 - (\text{razón TR-FRET del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

La razón TR-FRET de la mezcla de reacción enzimática de CDK12 en condiciones de no adición del compuesto se indica como control, y la razón TR-FRET en condiciones de adición de AT-7519 3 μM se indica como blanco.

La tasa inhibidora del compuesto de prueba contra CDK12 a 1 μM se muestra a continuación.

[Tabla 3-1]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μM (%)
199	101
319	94
440	99
469	94
482	104
483	103
485	102
492	92
495	81
527	102
530	100
532	106
536	96
538	86
539	99
542	100
552	98

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
553	100
566	102
574	103
575	101
577	88
581	88
582	91
587	102
588	99
589	100
592	101
595	104
596	103
599	102
600	83
603	76
605	90
606	96
608	98
609	99
610	103

[Tabla 3-2]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
611	101
614	95
619	98

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 µM (%)
620	97
623	100
625	103
626	105
627	98
628	100
629	100
630	104
631	103
633	102

(4) Medición de la actividad inhibidora de CDK12 mediante ensayo de unión (condiciones de alta concentración de AT-7519 marcada con BODIPY-FL)

- 5 El complejo CDK12/CycK etiquetado con His se mezcló con un tampón de ensayo de unión complementado con AT-7519 marcada con BODIPY-FL, estreptavidina marcada con terbio y anticuerpo antihistidina marcado con biotina. Esta solución se añadió a una placa de ensayo que contenía un compuesto de prueba dispensado en la misma, y la mezcla se dejó reposar durante 120 min a temperatura ambiente. La concentración final del complejo CDK12/CycK, AT-7519 marcada con BODIPY-FL, estreptavidina marcada con terbio y anticuerpo antihistidina marcado con biotina se ajustó a 8 nM, 1320 nM, 0,2 nM y 0,4 nM, respectivamente. La intensidad de fluorescencia derivada del terbio y BODIPY-FL se midió utilizando Envision. El valor de señal de cada pocillo se determinó utilizando la razón TR-FRET calculada mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Razón TR-FRET} = (\text{valor de fluorescencia de BODIPY-FL}) / (\text{Valor de fluorescencia de terbio})$$

La tasa inhibidora (%) del compuesto de prueba contra CDK12 se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa inhibidora (\%)} = (1 - (\text{razón TR-FRET del compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

- 15 La razón TR-FRET de la mezcla de reacción enzimática de CDK12 en condiciones de no adición del compuesto se indica como control, y la razón TR-FRET en condiciones de adición de AT-7519 30 µM se indica como blanco.

La tasa inhibidora del compuesto de prueba contra CDK12 a 1 µM se muestra a continuación.

[Tabla 3-3]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 µM (%)
612	100
640	105
693	100
729	92
740	86

ES 2 985 494 T3

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
741	87
742	87
743	81
744	92
745	94
746	91
752	90
756	90
764	91
766	96
767	102
768	92
777	92
796	95
797	92
798	92
799	96
800	91
804	94
808	99
811	94
812	95
814	99
820	99
826	106
827	109

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
831	107
836	106
838	103
841	79
848	108
849	110
858	109

Ejemplo experimental 2: Medición de la actividad inhibidora de CDK12/CycK

Se añadió un compuesto de prueba disuelto en DMSO a una solución de reacción (HEPES 50 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,01%, BSA al 0,01%) que contenía la enzima CDK12/CycK y el péptido de la proteína de unión a eIF4E 1 marcado con ULight (4E-BP1) (Thr37/Thr46) (PerkinElmer), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 min. El compuesto de prueba se añadió para proporcionar una solución de ATP con una concentración final de 10 μ M o 500 μ M para iniciar la reacción enzimática, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió un tampón de detección LANCE (PerkinElmer) que contenía anticuerpo antifosforilación marcado con europio 4E-BP1 (Thr37/Thr46) (PerkinElmer) y EDTA (concentración final 10 mM) para interrumpir la reacción. Después de reposar durante 60 min, se midió el valor de fluorescencia de descomposición temporal (excitación 320 nm, emisión 615 nm, 665 nm) mediante Envision (PerkinElmer). La tasa inhibidora (%) del compuesto de prueba contra CDK12/Ciclinak se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa inhibidora (\%)} = (1 - (\text{recuento de compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

El recuento de la mezcla de reacción enzimática de CDK12 en condiciones de no adición del compuesto se indica como control, y el recuento en condiciones de no adición del compuesto y de no adición enzimática de CDK12/CycK se indica como blanco.

Los resultados medidos por el método mencionado anteriormente (tasa inhibidora (%)) del valor de señal con compuesto de prueba 1 μ M con respecto al control se muestran a continuación.

[Tabla 4]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
319	98
440	101
469	103
485	103
527	99
530	104
536	95
539	109

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
553	106
566	100
574	99
575	97
577	98
581	102
582	110
588	100
589	115
596	100
600	108
603	103
605	100
608	102
609	107
610	99
611	101
614	105

Ejemplo experimental 3: Medición de pSer2 de CTD utilizando células de cáncer de ovario humano A2780 y el método In-Cell Western

- 5 Se sembraron células A2780 (ATCC) en una placa de 96 pocillos a $1,8 \times 10^4$ células/pocillo, y las células se cultivaron durante la noche en un medio de cultivo celular RPMI1640 (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10% y penicilina/estreptomicina al 1%. Se añadió un compuesto de prueba disuelto en un medio celular, y la mezcla se dejó reposar durante 4 h en un incubador con CO₂ (37°C). Las células se fijaron con ALTFIX (Falma) durante 30 min, y se lavaron 3 veces con un tampón de lavado (Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), NaCl 500 mM, Tween 20 al 0,1%). Se añadió Triton-X-100 al 0,1% diluido con PBS(-) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de eso, se añadió un tampón de bloqueo (LI-COR), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un anticuerpo anti-pS2 de CTD (Abcam) suspendido en un diluyente de anticuerpo (tampón de bloqueo: Tween20 al 0,1% diluido con PBS(-) = 1:1), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó 3 veces con un tampón de lavado, se añadió anti-anticuerpo de cabra marcado con IRDye800CW (LI-COR), y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se lavó 3 veces con un tampón de lavado, y la longitud de onda de fluorescencia a 800 nm se midió mediante Aeries (LI-COR).

La tasa inhibidora (%) del compuesto de prueba contra pSer2 de CTD intracelular de A2780 se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa inhibidora (\%)} = (1 - (\text{recuento de compuesto de prueba} - \text{blanco}) / (\text{control} - \text{blanco})) \times 100$$

El recuento de la célula A2780 en condiciones de no adición del compuesto se indica como control, y el recuento en condiciones de no adición del compuesto y de no adición del anticuerpo primario se indica como blanco.

- 5 Los resultados medidos por el método mencionado anteriormente (tasa inhibidora del valor de señal con compuesto de prueba 1 μM con respecto al control) se muestran a continuación.

[Tabla 5]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μM (%)
319	69
440	54
469	62
485	63
527	70
530	64
536	82
539	71
553	74
566	72
574	83
575	63
577	87
581	70
582	72
588	75
589	78
596	71
600	81
603	81
605	73
608	44

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
609	41
610	49
611	48
614	54

Ejemplo experimental 4: Prueba de supresión de la proliferación in vitro

La actividad supresora de la proliferación del compuesto en células A2780 se evaluó mediante el siguiente método.

- 5 Las células A2780 se sembraron en una placa de color blanco de 384 pocillos a una densidad celular de 1,000 células/40 μ l/pocillo o una placa de color blanco de 96 pocillos a una densidad celular de 1,000 células/90 μ l/pocillo utilizando un medio de ensayo (medio RPMI1640 que contenía suero bovino fetal al 10% (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)) y se incubaron a 37°C en CO₂ al 5%.

- 10 Al día siguiente, un compuesto de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyó con un medio de ensayo, la solución del compuesto obtenida se añadió a 40 μ l/pocillo o 10 μ l/pocillo a cada pocillo de la placa que contenía células A2780 y la mezcla se incubó (grupo de adición del compuesto de prueba). Además, se realizó una reacción similar sin añadir el compuesto de prueba (grupo sin adición del compuesto de prueba).

Tres días después, se añadieron 80 μ l o 100 μ l de reactivo CellTiter-Glo (Promega), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de eso, se midió la luminiscencia de cada pocillo mediante un contador de múltiples marcadores ARVO-MX (Perkin Elmer Inc.).

- 15 La tasa inhibidora de la proliferación (%) de cada compuesto de prueba contra células A2780 se calculó mediante la siguiente fórmula de cálculo.

$$\text{Tasa inhibidora de proliferación (\%)} = (1 - \text{luminiscencia del grupo de adición del compuesto de prueba} / \text{luminiscencia del grupo sin adición del compuesto de prueba}) \times 100$$

La tasa inhibidora de la proliferación de células A2780 (%) de compuesto de prueba 1 μ M se muestra a continuación.

20

[Tabla 6-1]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
319	97
440	98
469	97
485	97
527	97
530	97
536	91
539	96
553	98

ES 2 985 494 T3

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
566	98
574	97
575	99
577	94
581	99
582	97
588	98
589	97
596	99
600	93
603	93
605	98
608	99
609	99
610	98
611	97
612	97
614	94
693	98
729	98
740	96
742	96
743	95
744	97
764	95
766	99

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
767	99

[Tabla 6-2]

Núm. de Ejemplo	Tasa inhibidora 1 μ M (%)
798	99
799	99
804	96
820	99
826	98
827	99
831	99
836	99
838	98
841	99
848	99
849	97
858	99

Ejemplo experimental 6: Acción antitumoral sobre el modelo portador de tumor de CÉLULAS SUM149PT

- 5 Se suspendieron células de cáncer de mama humano SUM149PT en una solución de Matrigel (BD BIOSCIENCES): HBSS (Thermo Fisher Scientific)=1:1, y se trasplantaron por vía subcutánea a 3×10^6 células al abdomen de BALB/cAJcl-nu/nu (CLEA Japón, Inc.). Se midió el diámetro tumoral del tumor injertado y se calculó el volumen tumoral mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Volumen tumoral} = \text{eje mayor} \times \text{eje menor} \times \text{eje menor} \times (1/2)$$

- 10 Se seleccionaron individuos que tenían un tumor desarrollado hasta un volumen de aproximadamente 120 mm³ y se utilizaron 5 ratones por grupo para el experimento. Se administró por vía oral una suspensión del compuesto de prueba en solución de metilcelulosa al 0,5% (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) a una dosis de 60 mg/kg (10 mL/kg) dos veces al día durante 2 semanas. El volumen tumoral se midió a lo largo del tiempo un día antes del inicio de la administración, y cada 4 días desde el día 3. Al día siguiente de la finalización de la medicación durante 14 días,
- 15 finalmente se midió el diámetro del tumor y se calculó el volumen del tumor. La tasa de proliferación tumoral del grupo de administración del compuesto de prueba en comparación con el grupo de administración de control se tomó como una razón de aumento del volumen tumoral promedio T/C y se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$T/C = (\text{Volumen tumoral del grupo de administración del compuesto de prueba después de completarse la administración} - \text{volumen tumoral del grupo de administración del compuesto de prueba un día$$

- 20 antes del inicio de la administración) / (volumen tumoral del grupo de administración de control

después de completarse la administración – volumen tumoral del grupo de administración de control antes del inicio de la administración) x 100

La T/C del compuesto de prueba se muestra a continuación.

[Tabla 7]

Compuesto de prueba (Núm. de Ejemplo)	dosis (mg/kg)	T/C (%)
612	60	-22

5

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsulas)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa finamente pulverizada	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
	total de 60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se rellenan en una cápsula de gelatina.

10 Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa cálcica	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos	total 140 g

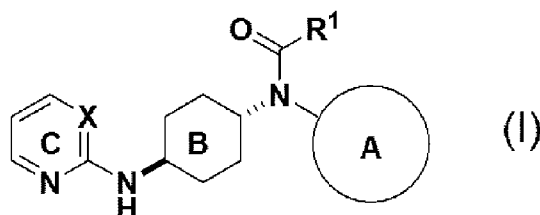
La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca a vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se troquela mediante una máquina de formación de comprimidos, con lo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

15 [Aplicabilidad industrial]

El compuesto de la presente invención puede tener una acción inhibidora de CDK12 superior y se espera que sea útil como fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

5 X es CH o N;

R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o $-NR^2R^3$;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

R^3 es un sustituyente;

10 el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo B es un anillo de ciclohexano opcionalmente sustituido adicionalmente;

el anillo C es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido adicionalmente;

o una sal del mismo.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^1 es (1) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, un grupo aril(C_6-C_{14})oxi opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido o (5) $-NR^2R^3$ [R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, R^3 es (i) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido o (ii) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C_6-C_{14} o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, (5) un grupo alquenoilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, (4) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C_6-C_{14})oxi opcionalmente sustituido, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular

unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^1 es (1) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo aril(C_6-C_{14})oxi y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C_6-C_{14} y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (3) un grupo arilo C_6-C_{14} , (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_6-C_{14} , o (5) $-NR^2R^3$ [R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C_6-C_{14} , R^3 es (i) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , (b) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo y un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, y (d) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6 , o (ii) un grupo arilo C_6-C_{14}];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C_6-C_{14} o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxilo, (4) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alcoxi C_1-C_6 y (c) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 , (5) un grupo alquenilo C_2-C_6 , (6) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alcoxi C_1-C_6 y (d) un grupo carbamoilo, (7) un grupo alcoxi C_1-C_6 , (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C_1-C_6 , (b) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano y un grupo alcoxi C_1-C_6 , y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 , (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C_1-C_6 , (d) un grupo alcoxi C_1-C_6 , (e) un grupo alquil(C_1-C_6)carbonilo, (f) un grupo carbamoilo, (g) un grupo mono- o dialquil(C_1-C_6)amino y (h) un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (c) un grupo alcoxi C_1-C_6 , (d) un grupo amino, (e) un grupo carboxi, (f) un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, (g) un grupo carbamoilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente;

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (e) un grupo mono- o di-alquil(C_1-C_6)amino, (f) un grupo alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (g) un grupo alquil(C_1-C_6)carbonilo, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (5) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 , (6) un grupo aril(C_6-C_{14})oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C_1-C_6)sulfonilo, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C_6-C_{14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) un grupo mono- o dialquil(C_1-C_6)amino, (viii) un grupo alquil(C_1-C_6)carbonilamino, (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo, (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C_1-C_6 y (xii) un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} y un grupo alquil(C_1-C_6)alquil(C_1-C_6)sulfonilamino, (b) un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (d) un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo, (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (l) un grupo dimetil(óxido)-λ⁸-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y un grupo carbamoilo, (f) un grupo alcoxi C₁-C₆, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo e (i) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (b) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (3) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (4) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente

sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido y un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido o (5) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido y R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido o (iii) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo hidroxi, (4) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (7) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carboxi, (10) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (11) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (12) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

el anillo C es un anillo de piridina (es decir, X es CH) o un anillo de pirimidina (es decir, X es N), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido, (8) un grupo amino opcionalmente sustituido, (9) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxi, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo amino, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄, (e) un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (3) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo arilo C₆-C₁₄ o (4) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y R³ es (i) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxi, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo amino, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆, (e) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (h) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, o (ii) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno y (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (3) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxi, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo amino, (d) un grupo alquilo C₁-C₆, (e) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, (g) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆, (e) un grupo amino, (f) un grupo carboxi, (g) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y (h) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente;

el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo ciano, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (e) un grupo mono- o di-alquil(C₁-C₆)amino, (f) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (g) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (h) un grupo carbamoilo, (i) un grupo sulfamoilo y (j) un grupo sulfonilo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, (5) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros y (c) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (6) un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (7) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, (8) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo hidroxilo, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, (v) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y un grupo sulfamoilo, (vi) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (vii) un grupo mono- o dialquil(C₁-C₆)amino, (viii) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (ix) un grupo carbamoilo, (x) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (xi) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo y un grupo alquilo C₁-C₆ y (xii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)sulfonilamino, (b) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ también incluye uno que tiene una estructura espiroanular), (c) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (d) un grupo cicloalquil(C₃-C₁₀)carbonilo, (e) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (f) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, (9) un grupo carbamoilo, (10) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo hidroxilo, (d) un grupo ciano, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₆, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (h) un grupo alquil(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo carbamoilo, (j) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, (k) un grupo alquil(C₁-C₆)alquil(C₁-C₆)carbonilamino, (l) un grupo dimetil(óxido)-λ⁶-sulfanilidenamino y (m) un grupo metilimino (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (11) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo ciano, (d) un átomo de halógeno, (e) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo y un grupo carbamoilo, (f) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, (g) un grupo alcoxi C₁-C₆, (h) un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, (i) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo y (j) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ es (1) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo aril(C₆-C₁₄)oxi, (2) un grupo alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo arilo C₆-C₁₄, (d) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros o (3) -NR²R³ [R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo, (c) un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (d) un grupo arilo C₆-C₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (e) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros];

el anillo A es un anillo hidrocarbonado aromático C₆-C₁₄ o un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo oxo, (b) un grupo alquilo C₁-C₆ y (c) un grupo alcoxi C₁-C₆;

el anillo B es un anillo de ciclohexano no sustituido adicionalmente; y

- el anillo C es un anillo de pirimidina (es decir, X es N) opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo ciano, (2) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (3) un grupo heterocíclico-oxi no aromático de 3 a 14 miembros, (4) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo y (b) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆ (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular), (5) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo hidroxilo y (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo (el grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros también incluye uno que tiene una estructura anular bicíclica, una estructura anular unida mediante puente o una estructura espiroanular) y (6) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo ciano, (b) un átomo de halógeno, (c) un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (d) un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo.
8. Un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo.
9. El medicamento según la reivindicación 8 para su uso como inhibidor de CDK12.
10. El medicamento según la reivindicación 8 para su uso como un fármaco profiláctico o terapéutico para el cáncer.
11. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(trans-4-((4-(4-cloro-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoroetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)urea o una sal del mismo.
12. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)urea o una sal del mismo.
13. El compuesto según la reivindicación 1, que es N-(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamida o una sal del mismo.
14. El compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(trans-4-((4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)urea o una sal del mismo.
15. El compuesto según la reivindicación 1, que es (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropil(trans-4-((4-(5-(metanosulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexilo) o una sal del mismo.

Fig. 1

