



MD/EP 3782986 T2 2024.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11)

MD/EP 3782986 (13) T2

- (51) Int. Cl.:C07D 213/85 (2006.01.01)
A61K 31/44 (2006.01.01)
A61K 31/443 (2006.01.01)
A61K 31/4433 (2006.01.01)
A61K 31/4439 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/4545 (2006.01.01)
A61K 31/496 (2006.01.01)
A61K 31/497 (2006.01.01)
A61K 31/501 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)
A61K 31/517 (2006.01.01)
A61K 31/5377 (2006.01.01)
A61K 31/5383 (2006.01.01)
A61K 31/541 (2006.01.01)
A61K 31/55 (2006.01.01)
A61K 31/551 (2006.01.01)
A61K 31/553 (2006.01.01)
A61K 31/554 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0176 (22) Data de depozit: 2019.03.28 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19774394.1, 2019.03.28 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3782986, 2021.02.24 (31) Numărul cererii prioritare: 2018063740 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.03.29 (33) Țara cererii prioritare: JP	(49) Data publicării traducerii fasciculusului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2024, 2024.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 28/2024, 2024.07.10 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31
(71) Solicitant: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JP (72) Inventatori: ONO Koji, JP; ITO Masahiro, JP; TANAKA Toshio, JP; ASANO Moriteru, JP; HIRAYAMA Takaharu, JP; FUJIMOTO Jun, JP; SAKAUCHI Nobuki, JP; HIRATA Yasuhiro, JP; TOITA Akinori, JP; MORISHITA Nao, JP; KOKUBO Hironori, JP; IMAEDA Yasuhiro, JP; MAEZAKI Hironobu, JP; CARY Douglas Robert, JP; MIZOJIRI Ryo, JP; CHO Nobuo, JP; BANNO Hiroshi, JP; TOKUHARA Hidekazu, JP; ARIKAWA Yasuyoshi, JP (73) Titular: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JP (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

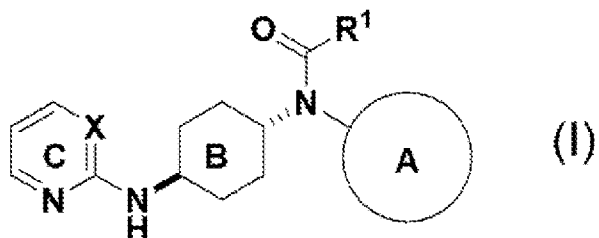
(54) Compus heterociclic

MD/EP 3782986 T2 2024.11.30

(57) Rezumat:

Este furnizat un compus care poate avea activitate superioară de inhibare a CDK12 și este de așteptat să fie folositor ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer și alte boli.

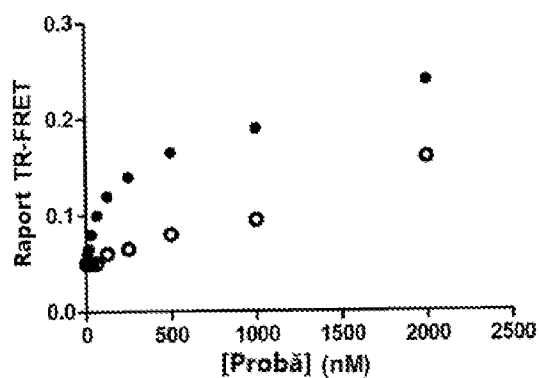
Un compus reprezentat prin formula (I):



în care fiecare symbol este descris în descriere, sau o sare a acestuia.

Revendicări: 15

Figuri: 1



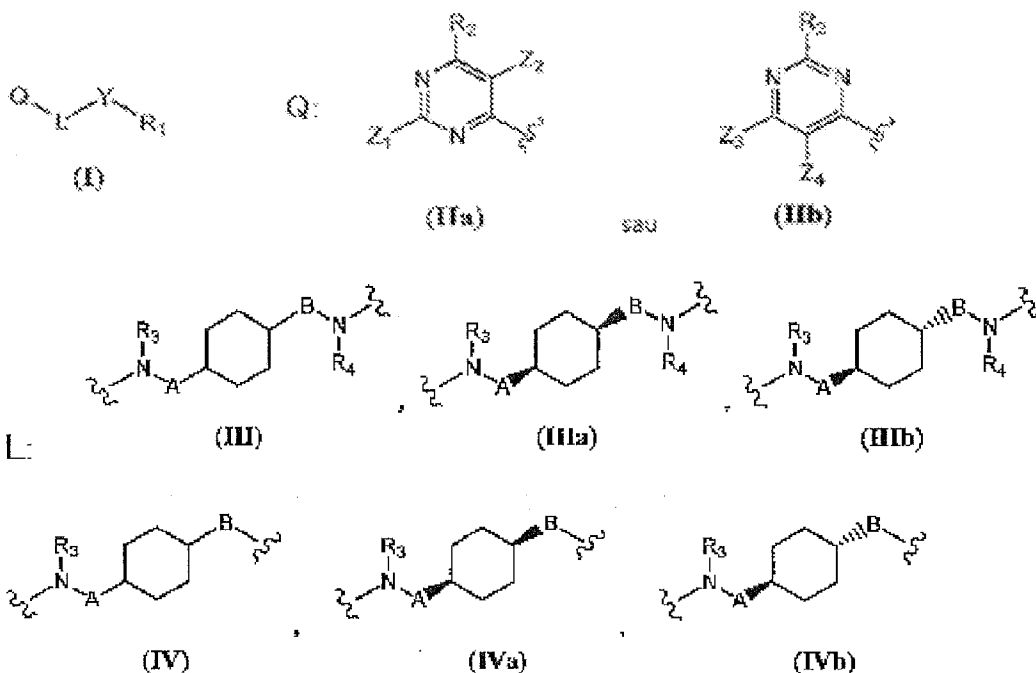
Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****[Domeniul tehnic]**

Prezenta invenție se referă la un compus heterociclic care poate avea o acțiune inhibitoare a kinazei 12 dependente de ciclină (CDK12) și este de așteptat să fie util ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer și altele asemenea.

(Contextul invenției)

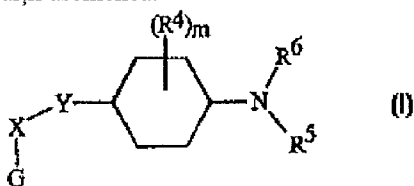
Kinaza 12 dependentă de ciclină (CDK12) este o serină/treonin kinază aparținând familiei CDK. Devine o substanță activă prin legarea de Ciclina K și transmite semnale în aval. Procesul de copiere a informației genetice a ADN-ului în ARN mesager (ARNm) se numește „transcripție”. CDK12 este considerată a fi implicată în principal în această reacție de transcripție și reglează nivelurile de expresie ale diferitelor gene (documentul non-brevet 1). CDK12 extinde reacția de transcripție a ARNm prin fosforilarea celei de-a doua serine (Ser2) la regiunea C-terminală a ARN polimerazei II (documentul non-brevet 2). În special, CDK12 este considerată a fi implicată în reacția de alungire a transcripției a genelor cu o lungime mare a genei și afectează expresia genelor BRCA1, ATM, FANCD2 și altele asemenea (documentul non-brevet 3). Toate aceste gene sunt un grup de gene implicate în răspunsul la deteriorarea ADN-ului (DDR) și sunt implicate în principal în menținerea stabilității ADN-ului genomic prin mecanismul de reparare a ADN-ului. Inhibarea CDK12 scade expresia genelor legate de DDR, care la rândul său suprimă reacția de reparare a ADN-ului. De aici se consideră că ADN-ul deteriorat al celulelor canceroase nu poate fi reparat, iar creșterea și supraviețuirea celulelor canceroase pot fi suprimată. În special, s-a demonstrat că inhibarea atât a PARP implicată în repararea ADN-ului, cât și a CDK12 suprimă complet reacția de reparare a ADN-ului și induce moartea celulară în celulele canceroase printr-o acțiune letală sintetică (documentul non-brevet 4). Din cele de mai sus, acțiunea de inhibare a CDK12 este extrem de utilă pentru profilaxia și tratamentul cancerului.

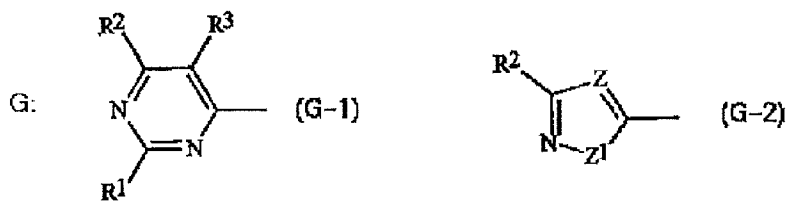
Documentul de brevet 1 dezvăluie următorii compuși ca compuși având o acțiune antagonistă a receptorului MCH și utili pentru tratarea anxietății, depresiei, schizofreniei, obezității și altora asemenea.



în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

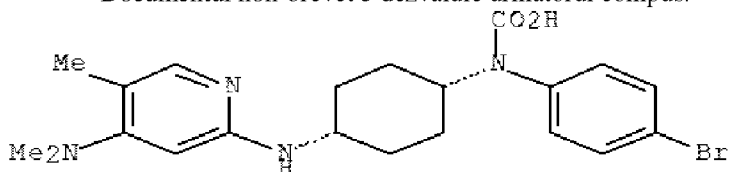
Documentul de brevet 2 dezvăluie următorii compuși ca compuși utili ca artropodicid, fungicid și alții asemenea.



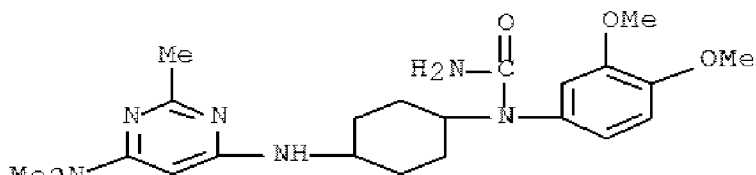


în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

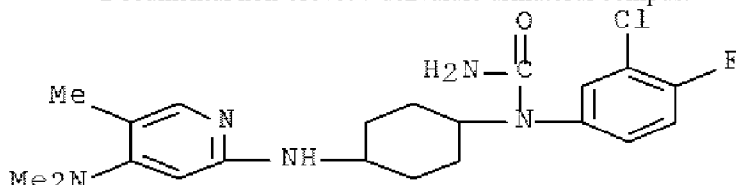
Documentul non-brevet 5 dezvăluie următorul compus.



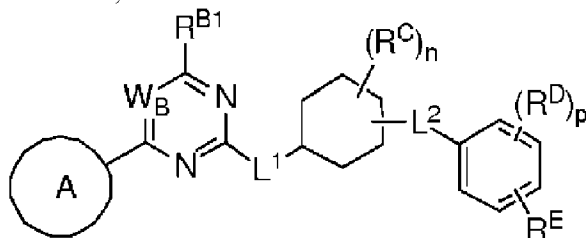
5 Documentul non-brevet 6 dezvăluie următorul compus.



Documentul non-brevet 7 dezvăluie următorul compus.



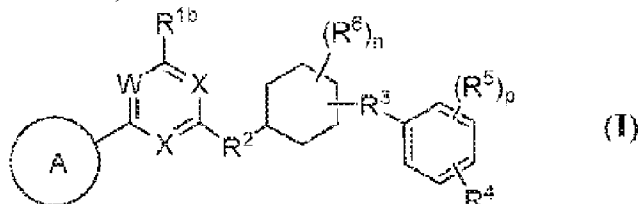
Documentul de brevet 3 dezvăluie următorul compus ca un compus având o acțiune inhibitoare CDK7 (de asemenea capabilă să inhibe selectiv CDK7, CDK12 și/sau CDK13) și util pentru tratarea cancerului, bolilor inflamatorii și altora asemenea.



(I)

în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

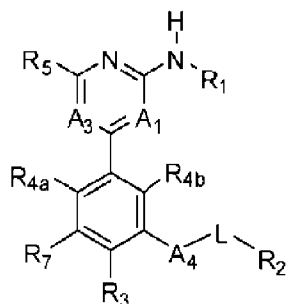
Documentul de brevet 4 dezvăluie următorul compus ca un compus având o acțiune inhibitoare CDK7 (de asemenea capabilă să inhibe selectiv CDK7, CDK12 și/sau CDK13) și util pentru tratarea cancerului, bolilor inflamatorii și altora asemenea.



(I)

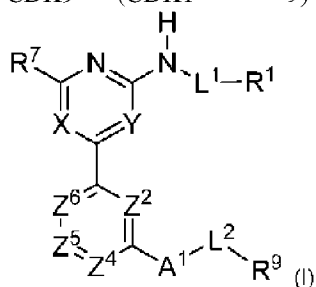
în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

Documentul de brevet 5 dezvăluie următorul compus ca un compus având o acțiune inhibitoare CDK9 (CDK1 - 9) și util pentru tratarea cancerului, inflamației, HIV și altora asemenea.



în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

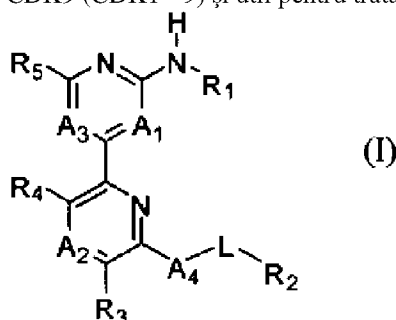
Documentul de brevet 6 dezvăluie următorul compus ca un compus având o acțiune inhibitoare CDK9 (CDK1 - 9) și util pentru tratarea cancerului și altora asemenea.



5

în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

Documentul de brevet 7 dezvăluie următorul compus ca un compus având o acțiune inhibitoare CDK9 (CDK1 - 9) și util pentru tratarea cancerului, inflamației, HIV și altora asemenea.

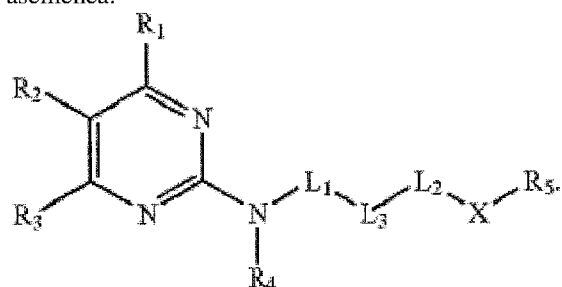


(I)

10

în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

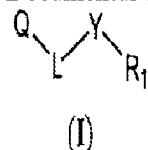
Documentul de brevet 8 dezvăluie următorul compus ca un compus având un receptor de chemokine CXCR3, acțiune inhibitoare CXCR4 și util pentru tratarea cancerului, inflamației și altora asemenea.



15

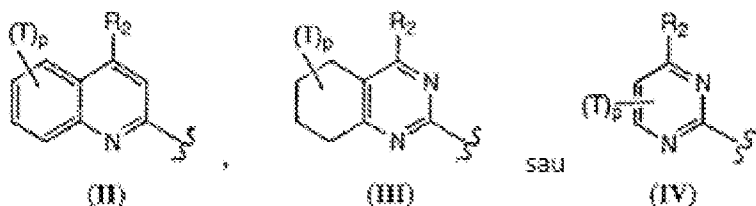
în care fiecare simbol este așa cum este definit în document.

Documentul de brevet 9 dezvăluie următorii compuși



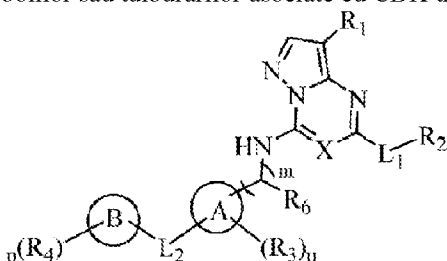
(I)

în care Q este:

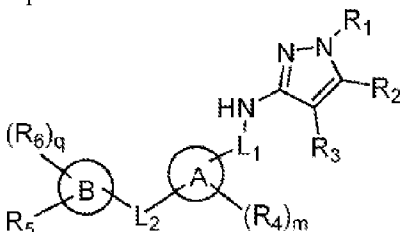


care acționează ca antagoniști ai receptorilor MCH. Aceste compoziții sunt utile în compoziții farmaceutice a căror utilizare include profilaxia sau tratamentul îmbunătățirii funcției memoriei, somnului și trezirii, anxietate, depresie, tulburări de dispoziție, convulsii, obezitate, diabet, apetit și tulburări de alimentație, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, dislipidemie, infarct miocardic, tulburări de alimentație excesivă, inclusiv bulimia, anorexie, tulburări mentale, inclusiv depresie maniacă, schizofrenie, delir, demență, stres, tulburări cognitive, tulburări de deficit de atenție, tulburări de abuz de substanțe și dischinezii inclusiv boala Parkinson, epilepsie și dependență.

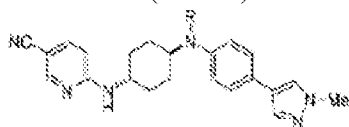
Documentul de brevet 10 dezvăluie derivați substituiți de pirazolo[1,5-a][1,3,5] triazină și pirazolo[1,5-a]pirimidină ai următorului compus, care sunt utili din punct de vedere terapeutic, în special ca inhibitori selectivi transcripționali ai CDK incluzând CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 și CDK18, în special inhibitori transcripționali CDK7 în care X, inelul A, inelul B, L1, L2, R1, R2, R3, R4, R6, m, n și p au semnificațiile date în specificație și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora care sunt utile în tratamentul și prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu CDK transcripționale selective la un mamifer.



Documentul de brevet 11 dezvăluie compuși care inhibă activitatea kinazelor dependente de ciclina transcripțională (CDK) incluzând CDK7, CDK9, CDK12, CDK13 și CDK18, mai particular kinaza-7 dependentă de ciclina transcripțională (CDK7).



Documentul non-brevet 8 dezvăluie următorii compuși ca inhibitori selectivi ai kinazei dependente de ciclina 12 (CDK12).



21 (R = Ac)

23 (R = fenilpropionil)

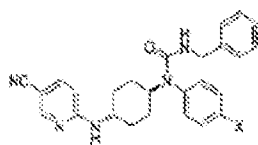
24 (R = metoxicarbonil)

25 (R = benziloxicarbonil)

26 (R = etilamino carbonil)

27 (R = benzilamino carbonil)

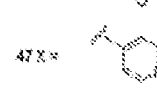
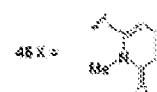
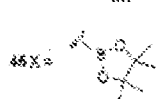
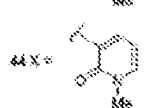
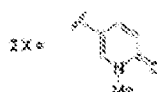
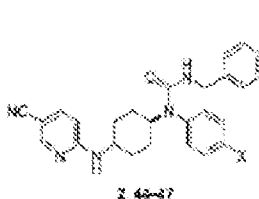
28 (R = ciclohexilamino carbonil)



29 (X = Br)

30 (X = Cl)

31 (X = p-toluen-3-yl)



[Lista de documente]**[Documente de brevet]**

document de brevet 1: JP2007091649A
 document de brevet 2: WO 99/31072
 document de brevet 3: WO 2015/058140A1
 document de brevet 4: WO 2016/058544A1
 document de brevet 5: WO 2012/066065A1
 documentul de brevet 6: WO 2012/101065A2
 documentul de brevet 7: WO 2011/012661A1
 document de brevet 8: US2009/0143302A1
 document de brevet 9: EP 1464335A1
 documentul de brevet 10: WO 2016/142855A1
 documentul de brevet 11: WO 2016/193939A1

[Documente non-brevet]

document non-brevet 1: Bartkowiak B. și colab., Genes Dev., 2010, 24, 2303-2316
 document non-brevet 2: Ekumi KM. și colab., Nucleic Acids Res., 2015, 43, 2575-2589
 document non-brevet 3: Blazek D. și colab., Genes Dev., 2011, 25, 2158-2172
 document non-brevet 4: Bajrami I. și colab., Cancer Res., 2014, 74, 287-297
 document non-brevet 5: RN 1348645-64-6 REGISTRY
 document non-brevet 6: RN 1026673-82-4 REGISTRY
 document non-brevet 7: RN 1026426-87-8 REGISTRY
 document non-brevet 8: Ito M. și colab., J. Med. Chem., 2018, 61, 7710-7728

[Rezumatul invenției]**[Problema tehnica]**

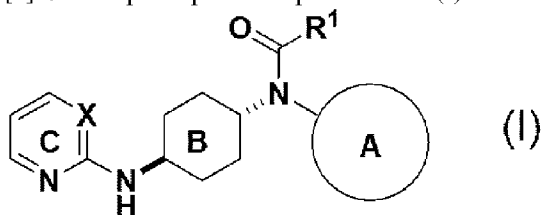
Prezenta invenție își propune să furnizeze un nou compus care poate avea o acțiune inhibitoare CDK12 și este de așteptat să fie util ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer și altele asemenea, și un medicament care îl conține.

[Soluția problemei]

Prezenții inventatori au efectuat studii intensive în încercarea de a rezolva problemele menționate mai sus și au descoperit că un compus reprezentat prin următoarea formulă (I) poate avea o acțiune inhibitoare CDK12, ceea ce a dus la finalizarea prezentei invenții.

Adică, prezenta invenție este așa cum este descrisă mai jos.

[1] Un compus reprezentat prin formula (I):



în care

X este CH sau N;

R¹ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită sau -NR²R³;

R² este un atom de hidrogen sau un substituent;

R³ este un substituent;

inelul A este un inel aromatic opțional substituit suplimentar;

inelul B este un inel ciclohexan opțional substituit suplimentar;

inelul C este un heterociclu aromatic cu 6 atomi, opțional substituit suplimentar, care conține azot, sau o sare a acestuia (uneori pentru a fi prescurtat ca "compus (I)" în prezenta descriere).

[2] Compusul din [1], în care inelul C este un inel piridinic substituit suplimentar opțional (adică, X este CH).

[3] Compusul din [1], în care inelul C este un inel pirimidinic substituit suplimentar opțional (adică X este N).

[4] Compusul din [3], în care inelul A este un inel de hidrocarburi aromatice C₆₋₁₄ substituit suplimentar opțional.

[5] Compusul din [3], în care inelul A este un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri substituit suplimentar opțional.

[6] Compusul din [1], în care R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C_{6-14} aril opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (3) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C_{6-14} aril opțional substituită sau (5) $-NR^2R^3$

[R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C_{6-14} aril opțional substituită,

R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri și o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri sau (ii) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită;

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include de asemenea unul având o structură de spiro inel) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită; inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, unul având o structură biciclo ciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură spiro ciclică) și (11) o structură 5-ciclică opțional substituită la o grupare heterociclică aromatică cu 14 membri.

[7] Compusul din [1], în care

R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, o grupare C_{6-14} ariloxi și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (3) o grupare C_{6-14} aril, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril sau (5) $-NR^2R^3$

[R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril, R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (b) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare C_{1-6} alcoxi, o grupare C_{1-6} alchilsulfonil și o grupare C_{1-6} alchilsulfonilamino, (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (d) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil și o grupare C_{1-6} alcoxi sau (ii) o grupare C_{6-14} aril];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (5) o grupare C_{2-6} alchenil, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alcoxi și (d) o grupare carbamoil, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alcoxi, (b) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare ciano și o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (11) o

grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil, (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (e) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (f) o grupare carbamoil, (g) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino și (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, unul având o structură spiro inel) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alcoxi, o grupare carbamoil, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (d) o grupare amino, (e) o grupare carboxi, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, (g) o grupare carbamoil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar;

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) un grup ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (4) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino, (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino, (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil, (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen, (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino, (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino, (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil și (xii) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-sulfonil) amino, (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de spir inel), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil, (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil-carbonil, (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (f) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen, (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino, (l) o grupare dimetil(oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și (i) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri.

[8] Compusul din [1], în care

R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril, o grupare C_{6-14} ariloxi și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (3) $-NR^2R^3$ [R^2 este un atom de hidrogen și R^3 este o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C_{1-6} alchil și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alcoxi;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen, (c) o grupare C_{1-6} alchil și (d) o grupare C_{1-6} alchilsulfonil.

[9] Compusul din [1], în care

R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită și o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} o alcoxi opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (3) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită și o grupare C_{6-14} aril opțional substituită sau (5) $-NR^2R^3$ [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită și R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (ii) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită sau (iii) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită];

inelul A este un C_{6-14} inel de hidrocarbură aromatică sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include de asemenea una având o structură de spiro inel) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri, (8) o grupare amino opțional

substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o structură 5-ciclică opțional substituită la o grupare heterociclică aromatică cu 14 membri.

5 [10] Compusul din [1], în care

R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C_{3-10} cicloalchil, o grupare C_{1-6} alcoxi și o grupare C_{6-14} ariloxi, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare amino, (d) o grupare C_{6-14} aril, (e) o grupare C_{1-6} alcoxi, (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{1-6} alcoxi și o grupare C_{6-14} aril sau (4) $-NR^2R^3$ [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil și R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare amino, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi, (e) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (ii) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen și (b) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (3) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (4) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu o grupare C_{1-6} alcoxi, (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C_{3-10} cicloalchil și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi, (e) o grupare amino, (f) o grupare carboxi, (g) o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar;

ciclul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (e) o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchilamino, (f) o grupare C_{1-6} alchil-carbonilamino, (g) o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchilsulfonil, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen, (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchilsulfonil și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (vii) o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchilamino, (viii) o grupare C_{1-6} alchil-carbonilamino, (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C_{1-6} alchilsulfonil, (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C_{1-6} alchil și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{3-10} cicloalchil și o grupare (C_{1-6} alchil) (C_{1-6}

alchil-sulfonil) amino, (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil, (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil-carbonil, (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (f) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen, (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino, (l) o grupare dimetil (oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (h) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, (i) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și (j) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri.

[11] Compusul din [1], în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C₁₋₆ grupare alcoxi și o grupare C₆₋₁₄ ariloxi, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₆₋₁₄ aril, (d) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (3) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen și R³ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 5 substituenți selectați dintr-o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil și (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen, (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil.

[12] Un medicament care cuprinde compusul din [1] sau o sare a acestuia.

[13] Medicamentul [12], pentru utilizare ca inhibitor CDK12.

[14] Medicamentul [12], pentru utilizare ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer.

[Efectele avantajoase ale invenției]

Compusul prezentei invenții poate avea o acțiune inhibitoare CDK12 și poate fi util ca medicament cum ar fi un medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer și altele asemenea.

[Scurtă descriere a desenelor]

Fig. 1 prezintă legarea AT-7519 marcată cu BODIPY-FL la proteina CDK12/CycK de către TR-FRET. Cercurile alb și negru arată semnale TR-FRET în absența și respectiv prezența a 2 μ M AT-7519.

(Descrierea detaliată a invenției)

Definiția fiecărui substituent utilizat în prezenta specificație este descrisă în detaliu în cele ce urmează. Dacă nu se specifică altfel, fiecare substituent are următoarea definiție.

În prezenta specificație, exemplele de "atom de halogen" includ fluor, clor, brom și iod.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchil” includ metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izopentil, neopentil, 1-etilpropil, hexil, izohexil, 1,1-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil și 2-etilbutil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₁₂ alchil” includ heptil, octil, nonil, decil, undecil și dodecil în plus față de "gruparea C₁₋₆ alchil” menționată mai sus.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchil halogenată opțional” includ o grupare C₁₋₆ alchil având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemplele specifice ale acestora includ metil, clormetil, difluormetil, triclorometil, trifluormetil, etil, 2-bromoetil, 2,2,2-trifluoretil, tetrafluoretil, pentafluoretil, propil, 2,2-difluorpropil, 3,3,3-trifluoropropil, izopropil, butil, 4,4,4-trifluorbutil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, izopentil, neopentil, 5,5,5-trifluorpentil, hexil și 6,6,6-trifluorhexil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₂₋₆ alchenil” includ etenil, 1-propenil, 2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 3-hexenil și 5-hexenil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₂₋₆ alchilil” includ etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-hexinil, 2-hexinil, 2-hexinil 3-hexinil, 4-hexinil, 5-hexinil și 4-metil-2-pentinil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₃₋₁₀ cicloalchil” includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, biciclo[2.2.1]heptil, biciclo[2.2.2]octil, biciclo[3.2.1]octil și adamantil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₃₋₁₀ cicloalchil halogenată opțional” includ o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemplele specifice ale acestora includ ciclopropil, 2,2-difluorociclopropil, 2,3-difluorociclopropil, ciclobutil, difluorciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₃₋₁₀ cicloalchenil” includ ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil și ciclooctenil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₆₋₁₄ aril” includ fenil, 1-naftil, 2-naftil, 1-antril, 2-antril și 9-antril.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₇₋₁₆ aralchil” includ benzil, fenetil, naftilmetil și fenilpropil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alcoxi” includ metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, izobutoxi, sec-butoxi, terț-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alcoxi halogenată opțional” includ o grupare C₁₋₆ alcoxi având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemplele specifice ale acestora includ metoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorbutoxi, izobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₃₋₁₀ cicloalchiloxi” includ ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi și ciclooctiloxi.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchiltio” includ metiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terț-butiltio, pentiltio și hexiltio.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchiltio halogenată opțional” includ o grupare C₁₋₆ alchiltio având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemplele specifice ale acestora includ metiltio, difluormetiltio, trifluormetiltio, etiltio, propiltio, izopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorbutiltio, pentiltio și hexiltio.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchil-carbonil” includ acetil, propanoil, butanoil, 2-metilpropanoil, pentanoil, 3-metilbutanoil, 2-metilbutanoil, 2,2-dimetilpropanoil, hexanoil și heptanoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchil-carbonil halogenată opțional” includ o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemplele specifice ale acestora includ acetil, cloracetil, trifluoracetil, tricloracetil, propanoil, butanoil, pentanoil și hexanoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil” includ metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, izopropoxycarbonil, butoxycarbonil, izobutoxycarbonil, sec-butoxycarbonil, terț-butoxycarbonil, pentiloxycarbonil și hexiloxycarbonil.

5 În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil” includ benzoil, 1-naftoil și 2-naftoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₇₋₁₆ aralchil-carbonil” includ fenilacetil și fenilpropionil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclicarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri” includ nicotinoil, izonicotinoil, tenoil și furoil.

10 În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclicarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri” includ morfolinilcarbonil, piperidinilcarbonil și pirolidinilcarbonil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil” includ metilcarbamoil, etilcarbamoil, dimetilcarbamoil, dietilcarbamoil și N-etil-N-metilcarbamoil.

15 În prezenta specificație, exemplele de „grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbamoil” includ benzilcarbamoil și fenetilcarbamoil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchilsulfonil” includ metilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, izopropilsulfonil, butilsulfonil, sec-butilsulfonil și terț-butilsulfonil.

20 În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₁₋₆ alchilsulfonil halogenată opțional” includ o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil având opțional 1 până la 7, de preferință 1 până la 5 atomi de halogen. Exemple specifice ale acestora includ metilsulfonil, difluormetilsulfonil, trifluormetilsulfonil, etilsulfonil, propilsulfonil, izopropilsulfonil, butilsulfonil, 4,4,4-trifluorbutilsulfonil, pentilsulfonil și hexilsulfonil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare C₆₋₁₄ arilsulfonil” includ fenilsulfonil, 1-naftilsulfonil și 2-naftilsulfonil.

25 În prezenta specificație, exemplele de „substituent” includ un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare nitro, o grupare hidrocarbură opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită, o grupare acil, o grupare amino opțional substituită, o grupare carbamoil opțional substituită, o grupare tiocarbamoil opțional substituită, o grupare sulfamoil opțional substituită, o grupare hidroxi opțional substituită, o grupare sulfanil (SH) opțional substituită și o grupare silil opțional substituită.

30 În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidrocarbură” (inclusiv „grupare hidrocarbură” a „grupării hidrocarbură opțional substituită”) includ o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₂₋₆ alchinil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchenil, o grupare C₆₋₁₄ aril și o grupare C₇₋₁₆ aralchil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidrocarbură opțional substituită” includ o grupare hidrocarbură având opțional substituent(i) selectat(i) din următoarea grupă de substituenți A.

35 **[Grupa de substituenți A]**

(1) un atom de halogen,

(2) o grupare nitro,

(3) o grupare ciano,

40 (4) o grupare oxo,

(5) o grupare hidroxi,

(6) o grupare C₁₋₆ alcoxi halogenată opțional,

(7) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi, naftoxi),

(8) o grupare C₇₋₁₆ aralchiloxi (de exemplu, benziloxi),

45 (9) o grupare heterocicliciloxi aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridiloxi),

(10) o grupare heterocicliciloxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfoliniloxi, piperidiniloxi),

(11) o grupare C₁₋₆ alchil-carboniloxi (de exemplu, acetoxi, propanoiloxi),

(12) o grupare C₆₋₁₄ aril-carboniloxi (de exemplu, benzoiloxi, 1-naftoiloxi, 2-naftoiloxi),

50 (13) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carboniloxi (de exemplu, metoxycarboniloxi, etoxycarboniloxi, propoxycarboniloxi, butoxycarboniloxi),

(14) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoiloxi (de exemplu, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),

(15) o grupare C₆₋₁₄ aril-carbamoiloxi (de exemplu, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),

55 (16) o grupare heterociclicilcarboniloxi aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, nicotinoiloxi),

(17) o grupare heterociclicilcarboniloxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi),

(18) o grupare C₁₋₆ alchilsulfoniloxi halogenată opțional (de exemplu, metilsulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi),

- (19) o grupare C₆₋₁₄ arilsulfoniloxi opțional substituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, fenilsulfoniloxi, toluensulfoniloxi),
- (20) o grupare C₁₋₆ alchiltio halogenată opțional,
- (21) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri,
- 5 (22) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri,
- (23) o grupare formil,
- (24) o grupare carboxi,
- (25) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil halogenată opțional,
- (26) o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil,
- 10 (27) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri,
- (28) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri,
- (29) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil,
- (30) o grupare C₆₋₁₄ ariloxycarbonil (de exemplu, feniloxycarbonil, 1-naftiloxycarbonil, 2-naftiloxycarbonil),
- (31) o grupare C₇₋₁₆ aralchiloxycarbonil (de exemplu, benziloxycarbonil, fenetiloxycarbonil),
- 15 (32) o grupare carbamoil,
- (33) o grupare tiocarbamoil,
- (34) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil,
- (35) o grupare C₆₋₁₄ aril-carbamoil (de exemplu, fenilcarbamoil),
- (36) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilcarbamoil, tienilcarbamoil),
- 20 (37) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilcarbamoil, piperidinilcarbamoil),
- (38) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil halogenată opțional,
- (39) o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonil,
- 25 (40) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilsulfonil, tienilsulfonil),
- (41) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil halogenată opțional,
- (42) o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonil (de exemplu, fenilsulfonil, 1-naftilsulfonil, 2-naftilsulfonil),
- (43) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilsulfonil, tienilsulfonil),
- 30 (44) o grupare amino,
- (45) un mono- sau di-C₁₋₆ grupare alchilamino (de exemplu, metilamino, etilamino, propilamino, izopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- 35 (46) o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ arilamino (de exemplu, fenilamino),
- (47) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilamino),
- (48) o grupare C₇₋₁₆ aralchilamino (de exemplu, benzilamino),
- (49) o grupare formilamino,
- (50) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- 40 (51) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-metilamino),
- (52) o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonilamino (de exemplu, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonilamino (de exemplu, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, butoxycarbonilamino, terț-butoxycarbonilamino),
- (54) o grupare C₇₋₁₆ aralchiloxi-carbonilamino (de exemplu, benziloxycarbonilamino),
- 45 (55) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonilamino (de exemplu, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonilamino opțional substituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, fenilsulfonilamino, toluensulfonilamino),
- (57) o grupare C₁₋₆ alchil halogenată opțional, (58) o grupare C₂₋₆ alchenil,
- (59) o grupare C₂₋₆ alchinil,
- 50 (60) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil,
- (61) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchenil și
- (62) o grupare C₆₋₁₄ aril.

Numărul substituenților menționați mai sus din „gruparea hidrocarbură opțional substituită” este, de exemplu, 1 până la 5, de preferință 1 până la 3. Când numărul substituenților este de doi sau mai mulți, substituenții respectivi pot fi aceiași sau diferiți.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică” (inclusiv „grupare heterociclică” a „grupării heterociclice opțional substituite”) includ (i) o grupare heterociclică aromatică, (ii) o grupare heterociclică nearomatică și (iii) o grupare heterociclică cu puncte de 7 până la 10 atomi, fiecare conținând,

ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică aromatică” (inclusiv „grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri”) includ o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de preferință cu 5 până la 10 membri) care conține, ca atom care constituie inelul în afară de atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

Exemple preferate de „grupare heterociclică aromatică” includ grupări heterociclice aromatice monociclice cu 5 sau 6 membri, cum ar fi tienil, furil, pirolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oxazolil, izoxazolil, piridil, pirazinil, pirimidizinil, pirimidinil, 2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, triazolil, tetrazolil, triazinil și alții asemenea; și grupări heterociclice aromatice policiclice fuzionate (de preferință bi sau triciclice) cu 8 până la 14 membri, cum ar fi benzotiofenil, benzofuranil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, benzizotiazolil, benzotriazolil, imidazopiridinil, tienopiridinil, furopyridinil, pirolopiridinil, pirazolopiridinil, oxazolopiridinil, tiazolopiridinil, imidazopirazinil, imidazopirimidinil, tienopirimidinil, furopirimidinil, pirolopirimidinil, pirazolopirimidinil, oxazolopirimidinil, tiazolopirimidinil, pirazolotriazinil, nafto[2,3-b]tienil, fenoxatiinil, indolil, izoindolil, 1H-indazolil, purinil, izochinolil, chinolil, ftalazinil, naftiridinil, chinoxalinil, chinazolinil, cinolinil, carbazolil, β-carbolinil, fenantridinil, acridinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil și alții asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică nearomatică” (inclusiv „grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri”) includ o grupare nearomatică cu 3 până la 14 membri (de preferință 4 până la 10 membri). grupare heterociclică aromatică care conține, ca atom de constituire a inelului, pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

Exemple preferate de „grupare heterociclică nearomatică” includ grupări heterociclice nearomatice monociclice cu 3 până la 8 atomi, cum ar fi aziridinil, oxiranil, tiiranil, azetidil, oxetanil, tietanil, tetrahidrotienil, tetrahidrofuranil, pirolinil, pirolidinil, imidazolidinil, imidazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tetrahidroizotiazolil, tetrahidrooxazolil, tetrahidroizooxazolil, piperidinil, piperazinil, tetrahidropiridinil, dihidropiridinil, dihidropiridinil, dihidropiridinil, tetrahidroidropiranil, tetrahidroizooxazolil yl, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, morfolinil, tiomorfolinil, azepanil, diazepanil, azepinil, oxepanil, azocanil, diazocanil și altele asemenea; și grupări heterociclice nearomatice policiclice fuzionate (de preferință bi sau triciclice) cu 9 până la 14 membri, cum ar fi dihidrobenzofuranil, dihidrobenzimidazolil, dihidrobenzoxazolil, dihidrobenzotiazolil, dihidrobenzizotiazolil, dihidronafto[2,3-b]tienil, tetrahidroizochinolil, tetrahidrochinolil, 4H-chinolizinil, indolinil, izoindolinil, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinil, tetrahidrobenzazepinil, tetrahidrochinoxalinil, tetrahidrofenantridinil, hexahidrofenotiazinil, hexahidrofenoxazinil, tetrahidroftalazinil, tetrahidronaftiridinil, tetrahidrochinazolinil, tetrahidrocinolinil, tetrahidrocarbazolil, tetrahidro-β-carbolinil, tetrahidroacridinil, tetrahidrofenazinil, tetrahidrotioxantenil, octahidroizochinolil și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele preferate de „grupare heterociclică cu punte cu 7 până la 10 membri” includ chinuclidinil și 7-azabicyclo[2.2.1]heptanil.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică care conține azot” includ o „grupare heterociclică” care conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv de ciclu.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare heterociclică opțional substituită” includ o grupare heterociclică având opțional substituent(i) selectat(i) din grupul de substituent A menționat mai sus.

Numărul de substituenți din „gruparea heterociclică opțional substituită” este, de exemplu, de la 1 la 3. Când numărul de substituenți este doi sau mai mulți, substituenții respectivi pot fi aceiași sau diferiți.

În prezenta specificație, exemplele de „grupare acil” includ o grupare formil, o grupare carboxi, o grupare carbamoil, o grupare tiocarbamoil, o grupare sulfino, o grupare sulfo, o grupare sulfamoil și o grupare fosfono, fiecare având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchenil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₇₋₁₆ aralchil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional halogenată, o grupare hidroxi, o grupare nitro, o grupare ciano, o grupare amino și o grupare carbamoil”.

Exemplele de „grupare acil” includ, de asemenea, o grupare hidrocarbură-sulfonil, o grupare heterociclicsulfonil, o grupare hidrocarbură-sulfonil și o grupare heterociclicsulfonil.

Aici, gruparea hidrocarbură-sulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare hidrocarbură, gruparea heterociclicsulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare heterociclică, gruparea

hidrocarbură-sulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare hidrocarbură, iar gruparea heterocicilsulfonil înseamnă o grupare sulfonil legată de o grupare heterociclică.

Exemplele preferate de „grupare acil” includ o grupare formil, o grupare carboxi, o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, o grupare C₂₋₆ alchenil-carbonil (de exemplu, crotonoil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil-carbonil (de exemplu, ciclobutancarbonil, ciclopentancarbonil, ciclohexancarbonil, cicloheptancarbonil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchenil-carbonil (de exemplu, 2-ciclohexencarbonil), o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil, o grupare C₇₋₁₆ aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, o grupare C₆₋₁₄ ariloxycarbonil (de exemplu, feniloxycarbonil, naftiloxycarbonil), o grupare C₇₋₁₆ aralchiloxycarbonil (de exemplu, benziloxycarbonil, fenetiloxycarbonil), o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil, o grupare mono- sau di-C₂₋₆ alchenil-carbamoil (de exemplu, dialilcarbamoil), o grupare mono- sau di-C₃₋₁₀ cicloalchil-carbamoil (de exemplu, ciclopropilcarbamoil), o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ aril-carbamoil (de exemplu, fenilcarbamoil), o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbamoil, o grupare heterocicilcarbamoil aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilcarbamoil), o grupare tiocarbamoil, o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-tiocarbamoil (de exemplu, metiltiocarbamoil, N-etil-N-metiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di-C₂₋₆ alchenil-tiocarbamoil (de exemplu, dialiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di-C₃₋₁₀ cicloalchil-tiocarbamoil (de exemplu, ciclopropiltiocarbamoil, ciclohexiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ aril-tiocarbamoil (de exemplu, feniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-tiocarbamoil (de exemplu, benziltiocarbamoil, fenetiltiocarbamoil), o grupare heterociciltiocarbamoil aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridiltiocarbamoil), o grupare sulfino, o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), o grupare sulfo, o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonil, o grupare fosfono și o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilfosfon (de exemplu, dimetilfosfono, dietilfosfono, diizopropilfosfono, dibutilfosfono).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare amino opțional substituită” includ o grupare amino având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₇₋₁₆ aralchil, o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil, o grupare C₇₋₁₆ aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil, o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbamoil, o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare amino opțional substituită includ o grupare amino, o grupare mono- sau di-(C₁₋₆ grupare alchil opțional halogenată)amino (de exemplu, metilamino, trifluormetilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), o grupare mono- sau di-C₂₋₆ o alchenilamino (de exemplu, dialilamino), o grupare mono- sau di-C₃₋₁₀ cicloalchilamino (de exemplu, ciclopropilamino, ciclohexilamino), o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ arilamino (de exemplu, fenilamino), o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchilamino (de exemplu, benzilamino, dibenzilamino), o grupare mono- sau di-(opțional halogenată C₁₋₆ alchil)-carbonilamino (de exemplu, acetilamino, propionilamino), o grupare mono- sau di-C₆₋₁₄ aril-carbonilamino (de exemplu, benzoilamino), o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbonilamino (de exemplu, benzilcarbonilamino), o grupare heterocicilcarbonilamino aromatică mono- sau di-5 până la 14 membri (de exemplu, nicotinoilamino, izonicotinoilamino), o grupare heterocicil nearomatică mono- sau di-3 până la 14 membri (de exemplu, piperidinilcarbonilamino), o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alcoxi-carbonilamino (de exemplu, terț-butoxicarbonilamino), o grupare heterocicilamino aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilamino), o grupare carbamoilamino, o grupare (mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil)amino (de exemplu, metilcarbamoilamino), o grupare (mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbamoil) amino (de exemplu, benzilcarbamoilamino), o grupare C₁₋₆ alchilsulfonilamino (de exemplu, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), o grupare C₆₋₁₄ arilsulfonilamino (de exemplu, fenilsulfonilamino), o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil)amino (de exemplu, N-acetil-N-metilamino) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₆₋₁₄ aril-carbonil) amino (de exemplu, N-benzoil-N-metilamino).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare carbamoil opțional substituită” includ o grupare carbamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₇₋₁₆ aralchil, o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil, o grupare C₇₋₁₆ aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchil-carbamoil și o grupare mono- sau di-C₇₋₁₆ aralchil-carbamoil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 selectate din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare carbamoil opțional substituită includ o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{2-6} alchenil-carbamoil (de exemplu, dialilcarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{3-10} cicloalchil-carbamoil (de exemplu, ciclopropilcarbamoil, ciclohexilcarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-carbamoil (de exemplu, fenilcarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbonil-carbamoil (de exemplu, acetilcarbamoil, propionilcarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-carbonil-carbamoil (de exemplu, benzoilcarbamoil) și o grupare heterocicilcarbamoil aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilcarbamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare tiocarbamoil opțional substituită” includ o grupare tiocarbamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{2-6} alchenil, o grupare C_{3-10} cicloalchil, o grupare C_{6-14} aril, o grupare C_{7-16} aralchil, o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, o grupare C_{6-14} aril-carbonil, o grupare C_{7-16} aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbamoil și o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-carbamoil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare tiocarbamoil opțional substituită includ o grupare tiocarbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-tiocarbamoil (de exemplu, metiltiocarbamoil, etiltiocarbamoil, dimetiltiocarbamoil, dietiltiocarbamoil, N-etil-N-metiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{2-6} alchenil-tiocarbamoil (de exemplu, dialiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{3-10} cicloalchil-tiocarbamoil (de exemplu, ciclopropiltiocarbamoil, ciclohexiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-tiocarbamoil (de exemplu, feniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-tiocarbamoil (de exemplu, benziltiocarbamoil, fenetiltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbonil-tiocarbamoil (de exemplu, acetiltiocarbamoil, propioniltiocarbamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-carbonil-tiocarbamoil (de exemplu, benzoiltiocarbamoil) și o grupare heterociciltiocarbamoil aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridiltiocarbamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare sulfamoil opțional substituită” includ o grupare sulfamoil având opțional „1 sau 2 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{2-6} alchenil, o grupare C_{3-10} cicloalchil, o grupare C_{6-14} aril, o grupare C_{7-16} aralchil, o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, o grupare C_{6-14} aril-carbonil, o grupare C_{7-16} aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbamoil și o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-carbamoil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare sulfamoil opțional substituită includ o grupare sulfamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-sulfamoil (de exemplu, metilsulfamoil, etilsulfamoil, dimetilsulfamoil, dietilsulfamoil, N-etil-N-metilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{2-6} alchenil-sulfamoil (de exemplu, dialilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{3-10} cicloalchil-sulfamoil (de exemplu, ciclopropilsulfamoil, ciclohexilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-sulfamoil (de exemplu, fenilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-sulfamoil (de exemplu, benzilsulfamoil, fenetilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbonil-sulfamoil (de exemplu, acetilsulfamoil, propionilsulfamoil), o grupare mono- sau di- C_{6-14} aril-carbonil-sulfamoil (de exemplu, benzoilsulfamoil) și o grupare heterocicilsulfamoil aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridilsulfamoil).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare hidroxi opțional substituită” includ o grupare hidroxil având opțional „un substituent selectat dintre o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{2-6} alchenil, o grupare C_{3-10} cicloalchil, o grupare C_{6-14} aril, o grupare C_{7-16} aralchil, o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, o grupare C_{6-14} aril-carbonil, o grupare C_{7-16} aralchil-carbonil, o grupare heterocicilcarbonil aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare heterocicilcarbonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil, o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, o grupare carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchil-carbamoil, o grupare mono- sau di- C_{7-16} aralchil-carbamoil, o grupare C_{1-6} alchilsulfonil și o grupare C_{6-14} arilsulfonil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare hidroxi opțional substituită includ o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alcoxi, o grupare C_{2-6} alcheniloxi (de exemplu, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), o grupare C_{3-10} cicloalchiloxi (de exemplu, ciclohexiloxi), o grupare C_{6-14} ariloxi (de exemplu, fenoxi, naftiloxi), o grupare C_{7-16} aralchiloxi (de exemplu, benziloxi, fenetiloxi), o grupare C_{1-6} alchil-carboniloxi (de exemplu, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, izobutiriloxi, pivaloiloxi), o grupare C_{6-14} aril-carboniloxi (de exemplu, benzoiloxi), o grupare C_{7-16} aralchil-carboniloxi (de exemplu, benzilcarboniloxi), o grupare heterocicilcarboniloxi aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, nicotinoiloxi), o grupare

heterociclicarboniloxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, piperidinilcarboniloxi), o grupare₁₋₆ alcoxi-carboniloxi (de exemplu, terț-butoxicarboniloxi), o grupare heterocicliciloxi aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridiloxi), o grupare carbamoiloxi, o grupare C₁₋₆ alchil-carbamoiloxi (de exemplu, metilcarbamoiloxi), o grupare C₇₋₁₆ aralchil-carbamoiloxi (de exemplu, benzilcarbamoiloxi), o grupare C₁₋₆ alchilsulfoniloxi (de exemplu, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) și o grupare C₆₋₁₄ arilsulfoniloxi (de exemplu, fenilsulfoniloxi).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare sulfanil opțional substituită” includ o grupare sulfanil având opțional „un substituent selectat dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₇₋₁₆ aralchil, o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, o grupare C₆₋₁₄ aril-carbonil și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați dintre grupul de substituenți A” și o grupare sulfanil halogenată.

Exemplele preferate de grupare sulfanil opțional substituită includ o grupare sulfanil (-SH), o grupare C₁₋₆ alchiltio, o grupare C₂₋₆ alcheniltio (de exemplu, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchiltio (de exemplu, ciclohexiltio), o grupare C₆₋₁₄ ariltio (de exemplu, feniltio, naftiltio), o grupare C₇₋₁₆ aralchiltio (de exemplu, benziltio, fenetiltio), o grupare C₁₋₆ alchil-carboniltio (de exemplu, acetiltio, propioniltio, butiriltio, izobutiriltio, pivaloiltio), o grupare C₆₋₁₄ aril-carboniltio (de exemplu, benzoiltio), o grupare heterociciltio aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridiltio) și o grupare tio halogenată (de exemplu, pentafluorotio).

În prezenta specificație, exemplele de „grupare silil opțional substituită” includ o grupare silil având opțional „1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₂₋₆ alchenil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril și o grupare C₇₋₁₆ aralchil, fiecare dintre acestea având opțional 1 până la 3 substituenți selectați din grupul de substituenți A”.

Exemplele preferate de grupare silil opțional substituită includ o grupare tri-C₁₋₆ alchilsilil (de exemplu, trimetilsilil, terț-butil(dimetil)silil).

În prezenta descriere, exemplele de „ciclu de hidrocarbură” includ un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄, C₃₋₁₀ cicloalcan și C₃₋₁₀ cicloalchenă.

În prezenta specificație, exemplele de „inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄” includ benzen și naftalenă.

În prezenta specificație, exemplele de „C₃₋₁₀ cicloalcan” includ ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan, ciclohexan, cicloheptan și ciclooctan.

În prezenta specificație, exemplele de „C₃₋₁₀ cicloalchenă” includ ciclopropenă, ciclobutenă, ciclopentenă, ciclohexenă, cicloheptenă și ciclooctenă.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu” includ un heterociclu aromatic și un heterociclu nearomatic, fiecare conținând, ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu aromatic” includ un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de preferință cu 5 până la 10 membri) care conține, ca atom constitutiv de inel pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen. Exemplele preferate de „heterociclu aromatic” includ heterocicluri aromatice monociclice cu 5 sau 6 membri, cum ar fi tiofen, furan, pirol, imidazol, pirazol, tiazol, izotiazol, oxazol, izoxazol, piridină, pirazină, pirimidină, piridazină, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazină și alții asemenea; și heterocicluri aromatice policiclice fuzionate cu 8 până la 14 membri (de preferință bi sau tricyclice), cum ar fi benzotiofen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzizoxazol, benzotiazol, benzizotiazol, benzotriazol, imidazopiridină, razolopiridină, furopiridină, razolopiridină, oxazolopiridină, tiazolpiridină, imidazopirazină, imidazopirimidină, tienopirimidină, furopirimidină, pirolpirimidină, pirazolopirimidină, oxazolopirimidină, tiazolopirimidină, pirazolopirimidină, pirazolotriazină, nafto[2,3-b]tiofen, fenoxatiin, indol, izoindol, 1H-indazol, purină, izochinolină, chinolină, ftalazină, naftiridină, chinoxalină chinazolină, cinolină, carbazol, p-carbolină, fenantridină, acridină, fenazină, fenotiazină, fenoxatiină și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu nearomatic” includ un heterociclu nearomatic cu 3 până la 14 membri (de preferință 4 până la 10 membri) care conține, ca atom constitutiv de inel, pe lângă atomul de carbon, 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre un atom de azot, un atom de sulf și un atom de oxigen. Exemplele preferate de „heterociclu nearomatic” includ heterocicluri monociclice nearomatice cu 3 până la 8 membri, cum ar fi aziridină, oxiran, tiiran, azetidină, oxetan, tietan, tetrahidrotiofen, tetrahidrofuran, pirolină, pirolidină, imidazolină, oxazolină, oxazolină, oxazolidină, pirazolină, pirazolidină, tiazolină, tiazolidină, tetrahidroizotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroizoxazol, piperidină, piperazină, tetrahidropiridină, dihidropiridină, dihidrotiopiran, tetrahidropirimidină, tetrahidropirimidină, tetrahidropiridazină, dihidropiran, tetrahidropirran, tetrahidrotiopiran, morfolină, tiomorfolină, azepan, diazepan, azepină, azocan, diazocan, oxepan și altele asemenea; și

heterocicluri nearomatice policiclice fuzionate cu 9 până la 14 membri (de preferință bi sau triciclice), cum ar fi dihidrobenzofuran, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzizotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofen, tetrahidroizochinolină, tetrahidrochinolină, 4H-chinolizină, indolină, izoindolină, tetrahidrotieno[2,3-c]piridină, tetrahidrobenzazepină, tetrahidrochinoxalină, tetrahidrofenantridină, hexahidrofenotiazină, hexahidrofenoxazină, tetrahidroftalazină, tetrahidronaftiridină, tetrahidrochinazolină, tetrahidrocinolină, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolină, tetrahidroacridină, tetrahidrofenazină, trahidrotioxantenă, octahidroizochinolină și altele asemenea.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu care conține azot” includ un „heterociclu” care conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv de ciclu.

În prezenta specificație, exemplele de „ciclu aromatic” al „inelului aromatic substituit suplimentar” includ „inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄” menționat mai sus și „heterociclu aromatic”. Ca substituent al acestora, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

În prezenta specificație, exemplele de „heterociclu aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot opțional substituit suplimentar” includ „heterociclu aromatic” menționat mai sus care este cu 6 membri și conține cel puțin un atom de azot ca atom constitutiv. Ca substituent al acestuia, poate fi menționat „substituentul” menționat mai sus.

Definiția fiecărui simbol din formula (I) este explicată mai jos.

R¹ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită sau -NR²R³; R² este un atom de hidrogen sau un substituent; și R³ este un substituent.

Exemple de „substituent” al „grupării C₁₋₆ alchil opțional substituită” pentru R¹ include o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil).

Exemple de „substituent” al „grupării C₁₋₆ alcoxi opțional substituită” pentru R¹ includ o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil).

Exemple de „grupare heterociclică” a „grupării heterociclice opțional substituite” pentru R¹ includ o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidină, tetrahidropirani). Ca „substituent” al acesteia, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită poate fi menționată (de exemplu, fenil).

Exemple de „substituent” pentru R² includ o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil).

Exemple de „substituent” pentru R³ includ o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil, neopentil) și o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil).

R¹ este de preferință

(1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil), (2) o grupare C₁₋₆ grupare alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil), (3) o grupare C₆₋₁₄ grupare aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidină, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) sau (5) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), R³ este (i) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil), o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, tetrahidropirani) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, furil, tienil, tiazolil, piridil, pirimidinil) sau (ii) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil).

R¹ este mai preferabil,

(1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de clor), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) și o grupare

heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (3) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidină, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) sau (5) - NR^2R^3 [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil), (b) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare ciano, o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), o grupare C_{1-6} alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare C_{1-6} alchilsulfonilamino (de exemplu, metilsulfonilamino), (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirani) și (d) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, furil, tienil, tiazolil), piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil) și o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) sau (ii) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil)].

R^1 este, în plus, de preferință,

(1) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), o grupare C_{6-14} ariloxi (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (2) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil) sau (3) - NR^2R^3 [R^2 este un atom de hidrogen și R^3 este o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil)].

Inelul A este un inel aromatic opțional substituit suplimentar.

Exemplele de „inel aromatic” al „inelului aromatic substituit suplimentar” pentru inelul A includ un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} (de exemplu, inel benzenic) și un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel piridinic, inel pirimidinic, inel piridazin, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin).

„Inelul aromatic” al „inelului aromatic substituit opțional suplimentar” pentru inelul A este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți la poziția (pozițiile) substituibilă(e). Exemple de astfel de substituenți includ „substituentul” menționat mai sus.

Într-o variantă de realizare a prezentei invenții, „inelul aromatic” al „inelului aromatic substituit opțional suplimentar” pentru inelul A este, de preferință, substituit suplimentar cu un substituent în poziția 3 sau în poziția 4 cu poziția legată de atomul de azot înlocuită de R^1CO ca poziția 1.

Substituentul „inelului aromatic” al „inelului aromatic substituit suplimentar” pentru inelul A este de preferință

(1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil), (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (grupă heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropirani, tetrahidropiridil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridil, oxazaspiro[3,5]nonil) sau (12) o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil).

Substituentul „inelului aromatic” al „inelului aromatic substituit suplimentar” pentru inelul A este mai preferabil,

(1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor, un atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil (de exemplu, metil), (5) o grupare C_{2-6} alchenil (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) și (d) o grupare carbamoil, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, etil) opțional substituită cu 1 până la 3

grupări C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (b) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare ciano și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (f) o grupare carbamoil, (g) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino) și (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropiraniil, tetrahidropiridil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridil, oxazaspiro[3.5]nonil) sau (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), o grupare carbamoil, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (d) o grupare amino, (e) o grupare carboxi, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil, etoxicarbonil), (g) o grupare carbamoil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropiraniil).

Substituentul „inelului aromatic” al „inelului aromatic substituit suplimentar” pentru inelul A este, de asemenea, de preferință,

o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi).

Inelul A este de preferință

un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel piridinic, inel pirimidinic, inel pirizinic, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional substituite cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil), (5) o grupare C₂₋₆ alchenil opțional substituită (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (7) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropiraniil, tetrahidropiridil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridil, oxazaspiro[3.5]nonil) și (12) o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil).

Inelul A este mai preferabil,

un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel piridinic, inel pirimidinic, inel pirizinic, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional substituite cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor, un atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (5) o grupare C₂₋₆ alchenil (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (d) o grupare carbamoil, (7) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (b) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare ciano și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 C₁₋₆ grupări alchil (de exemplu, metil), (9) o

grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (f) o grupare carbamoil, (g) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino) și (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropiranil, tetrahidropiridil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridil, oxazaspiro[3,5]nonil) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), o grupare carbamoil, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (d) o grupare amino, (e) o grupare carboxi, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil, etoxicarbonil), (g) o grupare carbamoil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropiranil).

Inelul A este, în plus, de preferință,

un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, un inel piridinic, un inel pirimidinic, un inel piridazinic, un inel pirazinic), fiecare dintre acestea fiind opțional substituite suplimentar cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi).

Inelul B este un inel ciclohexan opțional substituit suplimentar.

"Inelul ciclohexan" al "inelului ciclohexan opțional substituit suplimentar" pentru inelul B este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți la poziția (pozițiile) substituibilă(e). Exemple de astfel de substituenți includ "substituentul" menționat mai sus.

Inelul B este, de preferință, un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar.

X este CH sau N, iar inelul C este un heterociclu aromatic cu 6 atomi, opțional substituit suplimentar, conținând azot.

„Heterociclul aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot substituit opțional” pentru inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică, X este N).

„Heterociclul aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot, opțional substituit suplimentar” pentru inelul C este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți la pozițiile substituibile (când X este CH, CH este nesubstituit). Exemple de astfel de substituenți includ "substituentul" menționat mai sus.

Într-o variantă de realizare a prezentei invenții, „heterociclul aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot, opțional substituit suplimentar” pentru inelul C este, de preferință, substituit suplimentar cu substituent(i) la poziția 4 și/sau poziția 5, în plus, de preferință atât în poziția 4, cât și în poziția 5.

Substituentul „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclului aromatic cu 6 membri care conține azot substituit suplimentar opțional” pentru inelul C este de preferință

(1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro, de exemplu, azetidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotriazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil; dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirolpiridil, tiadianil, hexahidropirolpirolil, octahidropirolpiridil, azabicio[3.2.1]octil, azabicio[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil,

diazaspiro[3,4]octil, azaspiro[2,4]heptil, oxazaspiro[3,4]octil, tiazaspiro[4,5]decil, oxazaspiro[4,4]nonil, oxazaspiro[3,3]heptil, oxazaspiro[3,5]aspiro[3,5] 4,5]decenil, oxadiazaspiro[4,6]undecenil, oxadiazaspiro[3,4]octil, oxadiazaspiro[4,4]nonenil, oxadiazaspiro[3,4]octenil) sau (11) o grupare aromatică heterociclică, cu 5 până la 14 membri, opțional substituită (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil).

Substituentul „heterociclicului aromatic cu 6 membri care conține azot” al „heterociclicului aromatic cu 6 membri care conține azot substituit suplimentar opțional” pentru inelul C este mai preferabil

(1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică-sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilsulfonil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, oxazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, terț-butil), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, neopentil, 1,2-dimetilpropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen (de ex. , atom de fluor), (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil), (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tietanil, morfolinil, pirolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați de la o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, furil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, oxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, terț-butil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchilsulfonil) amino (de exemplu, N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (de exemplu, metil) și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, spiro [2,2]pentil), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchilcarbonil (de exemplu, ciclopropilcarbonil), (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil, tietanil, pirolidinil, tetrahidrotienil , tetrahidrotiopirani, tetrahidrofuril, dihidroindolil, tetrahidropirani, oxabicyclo[2.2.1]heptil, azaspiro[2.4]heptil, oxabicyclo[4.2.0]octil) și (f) o grupare aromatică heterociclică cu 5 până la 14 membri (de exemplu pirazolil), (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu,

ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ grupare alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-etilamino), (l) o grupare dimetil(oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinel, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidrobenzimidazolil, dihidronazinil, dihidronazinil, , dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirololopiridil, tiadianil, hexahidropirololopiridil, octahidropirololopiridil, azabicio[3.2.1]octil, azabicio[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) sau (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano d) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ o alcoxi-carbonil (de exemplu, etoxicarbonil) și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil), (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și (i) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirasil).

Substituentul „heterociclicului aromatic cu 6 atomi care conține azot” al „heterociclicului aromatic cu 6 atomi care conține azot, opțional substituit suplimentar” pentru inelul C este, în plus, de preferință,

(1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ grupare alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, n-propil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu , azetidinel, azepanil, oxazaspiro[3.4]octil) sau (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil).

Inelul C este de preferință

un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită , (10) o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro, de exemplu, azetidinel, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirololopiridil, tiadianil, hexahidropirololopiridil, octahidropirololopiridil,

azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare 5 până la 14 membri opțional substituită (grupare aromatică, heterociclică, razolienil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil).

Inelul C este mai preferabil, un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre ele este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ grupare alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică-sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilsulfonil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, oxazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, terț-butil), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, neopentil, 1,2-dimetilpropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen (de ex., atom de fluor), (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil), (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tietanil, morfolinil, pirolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați de la o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, furil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, oxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, terț-butil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchilsulfonil) amino (de exemplu, N-metilsulfonil-N-metilamino) (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, spiro [2,2]pentil), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchilcarbonil (de exemplu, ciclopropilcarbonil), (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil, tietanil, pirolidinil, tetrahidrotienil, tetrahidrotiopirani, tetrahidrofuril, dihidroindolil, tetrahidropirani, oxabicyclo[2.2.1]heptil, azaspiro[2.4]heptil, oxabicyclo[4.2.0]octil) și (f) o grupare aromatică heterociclică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil), (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional

substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-etilamino), (l) o grupare dimetil (oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinel, piperazinel, piperidinel, morfolinel, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirololopiridil, tiadianil, hexahidropirololopiridil, octahidropirololopiridil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.5]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano d) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ o alcoxi-carbonil (de exemplu, etoxicarbonil) și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil), (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și (i) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirasil).

Inelul C este, în plus, de preferință, un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, n-propil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinel, azepanil, oxazaspiro[3.4]octil) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil).

Într-o variantă de realizare preferată a prezentei invenții, inelul C are un substituent altul decât atomul de halogen cel puțin la o poziție para față de poziția de legătură a grupului: -NH-inel B-N(C(=O)R¹)-inel A. Ca astfel de substituent, pot fi citați substituenții preferați (excluzând atomul de halogen) ai inelului C menționați mai sus.

Exemplele preferate de compus (I) includ următorii compuși.

[Compusul I-1]

Compusul (I) în care R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil), (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, piridil), (3) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (4) o grupare heterociclică

nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidinel, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil) sau (5) - NR^2R^3 [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil), o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, tetrahidropirani) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, furil, tienil, tiazolil, piridil, pirimidinil) sau (ii) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil);

inelul A este un C_{6-14} inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel piridinic, inel pirimidinic, inel pirazinic, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional substituit cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil), (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropirani, tetrahidropiridinil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridinil, oxazaspiro[3.5]nonil) și (12) o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil);

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită (de exemplu, metil), (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro, de exemplu, azetidinel, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridinil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridinil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirolpiridinil, tiadianil, hexahidropirolpiridinil, octahidropirolpiridinil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, oxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridinil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridinil, benzoxadiazolil).

[Compusul I-2]

Compusul (I) în care R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de clor), o grupare C_{6-14} ariloxi (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridinil), (2) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridinil), (3) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidinel, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) sau (5) - NR^2R^3 [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu,

- metil, etil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil), (b) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare ciano, o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare C₁₋₆ alchilsulfonilamino (de exemplu, metilsulfonilamino), (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirani) și (d) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, furil, tienil, tiazolil), piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) sau (ii) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil)];
- inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel piridinic, inel pirimidinic, inel pirazinic, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional substituite cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (5) o grupare C₂₋₆ alchenil (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (d) o grupare carbamoil, (7) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (b) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare ciano și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (f) o grupare carbamoil, (g) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino) și (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropirani, tetrahidropiridinil, pirolidinil, tiomorfomorfolinil, tetrahidropirazolopiridinil, oxazasipro[3,5]nonil) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), o grupare carbamoil, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (d) o grupare amino, (e) o grupare carboxi, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil, etoxicarbonil), (g) o grupare carbamoil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirani);
- inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și
- inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică-sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilsulfonil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, oxazolil)

opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, terț-butil), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, neopentil, 1,2-dimetilpropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen (de ex., atom de fluor), (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil), (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tietanil, morfolinil, pirolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropiraniil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, furil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, oxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, terț-butil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchilsulfonil) amino (de exemplu, N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, spiro-[2,2]pentil), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchilcarbonil (de exemplu, ciclopropilcarbonil), (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil, tietanil, pirolidinil, tetrahidrotienil, tetrahidrotiopiraniil, tetrahidrofuril, dihidroindolil, tetrahidropiraniil, oxabicyclo[2.2.1]heptil, azaspiro[2.4]heptil, oxabicyclo[4.2.0]octil) și (f) o grupare aromatică heterociclică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil), (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-etilamino), (l) o grupare dimetil (oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirolpiridil, tiadianil, hexahidropirolpiridil, octahidropirolpiridil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolipiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil) opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano d) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (e) o grupare C₁₋

6 alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, etoxicarbonil) și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil), (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și (i) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirasil).

[Compusul I-3]

Compusul (I) în care R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil) sau (3) - NR²R³ [R² este un atom de hidrogen, R³ este o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil);

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, un inel piridinic, un inel pirimidinic, un inel pirazinic), fiecare dintre acestea fiind opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi); inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, n-propil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinil, azepanil, oxazaspiro[3,4]octil) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil).

[Compusul I-4]

Compusul (I) în care R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi, etoxi), o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) și o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi), (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, izobutoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidinil, morfolinil) și o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (3) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidinil, pirolidinil, tetrahidropirasil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită (de exemplu, metil), o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi) și o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită (de exemplu, fenil) sau (5)-NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1

până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), R^3 , (i) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, izobutil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil), o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tetrahidropirani) și o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, furil, tienil, tiazolil, piridil, pirimidinil), (ii) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil) sau (iii) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil)];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel pirazol, inel piridinic, inel pirimidinic, inel piridazin, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional suplimentar substituit cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor, un atom de brom), (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită (de exemplu, metil, etil), (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită (de exemplu, etenil, 2-propenil), (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi, etoxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropirani, tetrahidropiridinil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridinil, oxazaspiro[3.5]nonil) și (12) o grupare heterociclică aromatică opțional substituită cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil);

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și
inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită (de exemplu, metil), (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită (de exemplu, fenil), (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită (de exemplu, metoxi), (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (de exemplu, oxetaniloxi), (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro, de exemplu, azetidil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidropirani, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridinil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridinil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirolpiridinil, tiadianil, tetrahidronaftiridinil, tetrahidroimidazopirazinil, hexahidropirolpiridinil, octahidropirolpiridinil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică cu 4 heterocicli aromatică opțional substituită cu 4 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridinil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridinil, benzoxadiazolil).

[Compusul I-5]

Compusul (I) în care R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) și o grupare C_{6-14} ariloxi (de exemplu, fenoxi), (2) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, izobutoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și o grupare amino, (d) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), (e) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil), (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri

- (de exemplu, azetidinel, morfolinel) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidinel, pirolidinil, tetrahidropiraniil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) sau (4) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) și R³ este (i) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, izobutil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și o grupare amino, (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniil, tetrahidropiraniil) și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, furil, tienil, tiazolil, piridil, pirimidinil) sau (ii) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor)];
- inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau un heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel pirazol, inel piridinic, inel pirimidinic, inel piridazin, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional suplimentar substituit cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (3) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (4) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropiraniil, tetrahidropiridinil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridinil, oxazaspiro[3,5]nonil) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinil), (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare amino, (f) o grupare carboxi, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil, etoxicarbonil) și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropiraniil);
- inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și
- inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică-sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilsulfonil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniil) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, oxazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, terț-butil), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu

3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, neopentil, 1,2-dimetilpropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen (de ex., atom de fluor), (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ o alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil), (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tietanil, morfolinil, pirolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, furil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, oxazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, oxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, terț-butil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchilsulfonil) amino (de exemplu, N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (de exemplu, metil) și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, spiro [2,2]pentil), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchilcarbonil (de exemplu, ciclopropilcarbonil), (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil, tietanil, pirolidinil, tetrahidrotienil, tetrahidrotiopiranil, tetrahidrofuril, dihidroindolil, tetrahidropiranil, oxabicyclo[2.2.1]heptil, azaspiro[2.4]heptil, oxabicyclo[4.2.0]octil) și (f) o grupare aromatică heterociclică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil), (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-etilamino), (l) o grupare dimetil(oxid)- γ -sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidropiranil, dihidroimidazopirazinil, dihidrotiazolopiridil, dihidrotiazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropiropiridil, tiadianil, tetrahidronaftiridinil, tetrahidroimidazopirazinil, hexahidropiropirolil, octahidropiropiridil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, tiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți, o grupare axo selectată dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen (de

exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, etoxicarbonil) și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (h) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxicarbonil), (i) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și (j) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirasil).

[Compusul I-6]

Compusul (I) în care R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, propil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, etoxi) și o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi), (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi, izobutoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), (d) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil) sau (3) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen și R³ este o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil)];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ (de exemplu, inel benzenic) sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, un inel piridinic, un inel pirimidinic, un inel piridazinic, un inel pirazinic), fiecare dintre acestea fiind opțional substituite suplimentar cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, pirazolil, piridil, pirimidinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi);

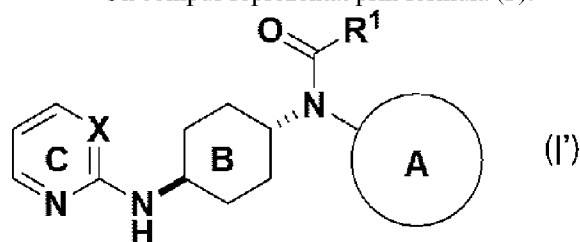
inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi), (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, n-propil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură biciclo-ciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidil, azepanil, oxazaspiro[3,4]octil) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, piridil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen (de exemplu, un atom de clor), (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil).

Exemple specifice de compus (I) includ, de exemplu, compușii din Exemplele 1 - 19, 21 - 187, 191 - 483, 485 - 633 și 634 - 858.

Prezenta invenție cuprinde de asemenea următorii compuși.

Un compus reprezentat prin formula (I')



în care
X este N;

R^1 este o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, o grupare C_{3-10} cicloalchiloxi opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită sau $-NR^2R^3$;

R^2 este un atom de hidrogen sau un substituent;

5 R^3 este un atom de hidrogen sau un substituent;

inelul A este un inel aromatic opțional substituit suplimentar;

inelul B este un inel ciclohexan opțional substituit suplimentar; și

inelul C este o grupare heterociclică aromatică cu 6 atomi, opțional substituită suplimentar, care conține azot,

10 sau o sare a acesteia (uneori pentru a fi prescurtat ca "compus (I)" în prezenta descriere).

Exemplele preferate de compus (I') includ următorii compuși.

[Compusul I'-1]

Compus (I') în care X este N;

15 R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) și o grupare C_{6-14} grupare ariloxi (de exemplu, fenoxi), (2) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (3) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, izobutoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare

20 hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și o grupare amino, (d) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil), (e) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil), (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidină, morfolină) opțional substituită cu 1 până la 3

25 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, piridil), (4) o grupare C_{3-10} cicloalchiloxi (de exemplu, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, azetidină, pirolidinil, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o

30 grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil), o grupare C_{1-6} o alcoxi (de exemplu, metoxi) și o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) sau (6) $-NR^2R^3$ [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) și R^3 este (i) un atom de hidrogen, (ii) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, izobutil, neopentil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați

35 dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și o grupare amino, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare C_{6-14} aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil), (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tetrahidropirani) și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, furil, tienil, tiazolil, piridil, pirimidinil) sau (iii) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor)];

40 inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} (de exemplu, inel benzenic) sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, inel pirazol, inel piridinic, inel pirimidinic, inel piridazin, inel pirazinic, inel indazol, inel pirazolopiridin), fiecare dintre acestea fiind opțional suplimentar substituite

45 cu 1 - 5 (de preferință 1 - 3, mai preferabil 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom), (2) o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor) și (b) o grupare C_{3-10} cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (3) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de

50 exemplu, un atom de fluor), (b) o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi) și (c) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} grupare alchil (de exemplu, metil), (4) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu o grupare C_{1-6} alcoxi (de exemplu, metoxi), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până

55 la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, piperazinil, piperidinil, morfolinil, dihidropirani, tetrahidropiridinil, pirolidinil, tiomorfolinil, tetrahidropirazolopiridinil, oxazaspiro[3,5]nonil) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, furil, oxazolil, piridil, pirimidinil, pirazinil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o

grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil, izobutil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinil), (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (e) o grupare amino, (f) o grupare carboxi, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxycarbonil, etoxycarbonil) și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirani);

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic, opțional substituit suplimentar cu 1 - 3 (de preferință 1 - 2) substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (4) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor, un atom de clor), (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (g) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică-sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, morfolinilsulfonil), (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil) și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, oxazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, terț-butil), (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetaniloxi) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil), (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, terț-butil, neopentil, 1,2-dimetilpropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen (de ex., atom de fluor), (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino (de exemplu, dimetilamino), (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino (de exemplu, acetilamino), (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil), (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, oxetanil, tietanil, morfolinil, pirolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropirani) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați de la o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, furil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, tetrazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, oxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, terț-butil), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil) și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchilsulfonil) amino (de exemplu, N-metilsulfonil-N-metilamino), (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (de exemplu, metil) și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor) (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro; de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, adamantil, spiro-[2,2]pentil), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil) opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, izopropilsulfonil), (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchilcarbonil (de exemplu, ciclopropilcarbonil), (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil) (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, oxetanil, tietanil, pirolidinil, tetrahidrotienil, tetrahidrotiopirani, tetrahidrofuril, dihidroindolil, tetrahidropirani, oxabicyclo[2.2.1]heptil, azaspiro[2.4]heptil, oxabicyclo[4.2.0]octil) și (f) o grupare aromatică heterociclică cu 5 până la 14 membri (de ex., pirazolil), (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor), (c) o grupare hidroxi, (d) o

grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, izopropil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi) opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (de exemplu, atom de fluor), (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil (de exemplu, metilcarbonil), (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil, etilsulfonil), (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino (de exemplu, N-acetil-N-etilamino), (l) o grupare dimetil(oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro; de exemplu, azetidinil, piperazinil, piperidinil, morfolinil, azepanil, tiazepanil, pirolidinil, oxazepanil, diazepanil, tiomorfolinil, imidazolidinil, dihidropirani, dihidroimidazopirazinil, dihidrotriazolopiridil, dihidrotriazolopirazinil, dihidrobenzimidazolil, dihidronaftiridil, dihidrochinazolil, dihidropiridoxazinil, dihidroindolil, dihidrotriazolopirazinil, oxazolidinil, dihidropirolpiridil, tiadianil, tetrahidronaftiridinil, tetrahidroimidazopirazinil, hexahidropirolpiridil, octahidropirolpiridil, azabicyclo[3.2.1]octil, azabicyclo[3.1.0]hexil, oxazaspiro[3.5]nonil, diazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[3.5]nonil, oxazaspiro[5.5]undecil, oxazaspiro[4.5]decil, diazaspiro[4.4]nonil, diazaspiro[3.4]octil, azaspiro[2.4]heptil, oxazaspiro[3.4]octil, thiazaspiro[4.5]decil, oxazaspiro[4.4]nonil, oxazaspiro[3.3]heptil, dioxazaspiro[3.5]nonil, oxadiazaspiro[4.5]decenil, oxadiazaspiro[4.6]undecenil, oxadiazaspiro[3.4]octil, oxadiazaspiro[4.4]nonenil, oxadiazaspiro[3.4]octenil) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri (de exemplu, tienil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, oxazolil, piridil, pirimidinil, piridazinil, indazolil, indolil, pirazolopiridil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzimidazolil, imidazopiridil, benzoxadiazolil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen (de exemplu, atom de clor, atom de brom), (e) o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil) opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen (de exemplu, un atom de fluor), o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), o grupare C₆₋₁₄ aril (de exemplu, fenil), o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, etoxycarbonil) și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi), (h) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil (de exemplu, metoxycarbonil), (i) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil (de exemplu, metilsulfonil) și (j) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (de exemplu, tetrahidropirani).

Ca sare a unui compus reprezentat prin formula (I), este de preferat o sare acceptabilă farmacologic, iar exemplele de astfel de sare includ o sare cu bază anorganică, o sare cu bază organică, o sare cu acid anorganic, o sare cu acid organic, și o sare cu aminoacid bazic sau acid.

Exemplele preferate de sare cu bază anorganică includ săruri de metale alcaline cum ar fi sarea de sodiu, sarea de potasiu și altele asemenea, sărurile de metale alcalino-pământoase cum ar fi sarea de calciu, sarea de magneziu și altele asemenea, sarea de aluminiu și sarea de amoniu.

Exemplele preferate de sare cu bază organică includ săruri cu trimetilamină, trietilamină, piridină, picolină, etanolamină, dietanolamină, trietanolamină, trometamină [tris(hidroximetil)metilamină], tert-butilamină, ciclohexilamină, benzilamină, dicyclohexilamină, și N,N-dibenziletildiamină.

Exemplele preferate de sare cu acid anorganic includ săruri cu acid clorhidric, bromură de hidrogen, acid azotic, acid sulfuric și acid fosforic.

Exemplele preferate de sare cu acid organic includ săruri cu acid formic, acid acetic, acid trifluoracetic, acid ftalic, acid fumaric, acid oxalic, acid tartric, acid maleic, acid citric, acid succinic, acid malic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic, și acid p-toluensulfonic.

Exemplele preferate de sare cu aminoacid bazic includ săruri cu arginină, lizină și omitină.

Exemplele preferate de sare cu aminoacid acid includ săruri cu acid aspartic și acid glutamic.

Metoda de producere a compusului din prezenta invenție este explicată în cele ce urmează.

Materiile prime și reactivii utilizați în fiecare etapă din următoarea metodă de producție și compuși obținuți pot forma fiecare o sare. Exemplele de sare le includ pe cele similare cu sărurile menționate mai sus ale compusului prezentei invenții și altele asemenea.

Când compusul obținut în fiecare etapă este un compus liber, acesta poate fi transformat într-o sare dorită printr-o metodă cunoscută în sine. În schimb, atunci când compusul obținut în fiecare etapă este o sare, acesta poate fi transformat într-o formă liberă sau într-un alt fel de sare dorit printr-o metodă cunoscută în sine.

Compusul obținut în fiecare etapă poate fi de asemenea utilizat pentru următoarea reacție ca amestec de reacție al acesteia sau după obținerea unui produs brut al acesteia. Alternativ, compusul obținut în fiecare etapă poate fi izolat și/sau purificat din amestecul de reacție printr-un mijloc de separare cum ar fi concentrare, cristalizare, recristalizare, distilare, extracție cu solvent, fracționare, cromatografie și altele asemenea conform unei metode convenționale.

Când materiile prime și compușii reactivi ai fiecărei etape sunt disponibili comercial, produsele disponibile comercial pot fi utilizate așa cum sunt.

În reacția fiecărei etape, în timp ce timpul de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general 1 min - 48 ore, de preferință 10 min - 8 ore.

5 În reacția fiecărei etape, în timp ce temperatura de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general de la -78°C la 300°C, de preferință de la -78°C la 150°C.

În reacția fiecărei etape, în timp ce presiunea variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general 1 atm - 20 atm, de preferință 1 atm - 3 atm.

10 În reacția fiecărei etape, de exemplu, sunt utilizate uneori sintetizatoare cu microunde, cum ar fi Initiator fabricat de Biotage și altele asemenea. În timp ce temperatura de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general temperatura camerei - 300°C, de preferință 50°C - 250°C. În timp ce timpul de reacție variază în funcție de reactivii și solvenții care trebuie utilizați, dacă nu se specifică altfel, este în general 1 min - 48 ore, de preferință 1 min - 8 ore.

15 În reacția fiecărei etape, dacă nu se specifică altfel, se folosește un reactiv în 0,5 echivalenți - 20 echivalenți, de preferință 0,8 echivalenți - 5 echivalenți, raportat la substrat. Când un reactiv este utilizat ca catalizator, reactivul este utilizat în 0,001 echivalent - 1 echivalent, de preferință 0,01 echivalent - 0,2 echivalent, raportat la substrat. Când reactivul este, de asemenea, un solvent de reacție, reactivul este utilizat într-o cantitate de solvent.

20 În reacția fiecărei etape, dacă nu se specifică altfel, se realizează fără solvent sau prin dizolvarea sau suspendarea într-un solvent adecvat. Exemple specifice de solvent le includ pe cele descrise în Exemple și următorii alcooli: metanol, etanol, alcool terț-butilic, 2-metoxietanol și alții asemenea;

eteri: dietil eter, difenil eter, diizopropil eter, tetrahidrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxietan și alții asemenea; hidrocarburi aromatice: clorbenzen, toluen, xilen și altele asemenea;

25 hidrocarburi saturate: ciclohexan, hexan și altele asemenea; amide: N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă, N-metilpirolidonă și altele asemenea;

hidrocarburi halogenate: diclormetan, tetraclorură de carbon și altele asemenea;

nitrili: acetonitril și alții asemenea;

sulfoxizi: dimetil sulfoxid și alții asemenea;

30 baze organice aromatice: piridină și altele asemenea;

anhidride acide: anhidridă acetică și altele asemenea;

acizi organici: acid formic, acid acetic, acid trifluoracetic și alții asemenea;

acizi anorganici: acid clorhidric, acid sulfuric și alții asemenea; esteri: acetat de etil și alții asemenea;

cetone: acetonă, metil etil cetonă și altele asemenea; și apa.

35 Două sau mai multe tipuri de solvenți menționați mai sus pot fi utilizate prin amestecare într-un raport adecvat.

Când o bază este utilizată în reacția fiecărei etape, de exemplu, se utilizează bazele prezentate mai jos sau cele descrise în Exemple.

40 Baze anorganice: hidroxid de sodiu, hidroxid de magneziu, carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat acid de sodiu și altele asemenea;

baze organice: trietilamină, dietilamină, piridină, 4-dimetilaminopiridină, N,N-dimetilanilină, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecenă, imidazol, piperidină și similar;

alcoxizi metalici: etoxid de sodiu, terț-butoxid de potasiu și altele asemenea;

hidruri de metale alcaline: hidrură de sodiu și altele asemenea;

45 amide metalice: amidă de sodiu, diizopropil amidă de litiu, hexametil disilazidă de litiu și altele asemenea; și litiu organic: n-butillitiu și altele asemenea.

Când un catalizator acid sau acid este utilizat în reacția fiecărei etape, de exemplu, sunt utilizați acizi și catalizatori acizi prezentați mai jos sau cei descriși în Exemple.

acizi anorganici: acid clorhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid bromhidric, acid fosforic și alții asemenea;

50 acizi organici: acid acetic, acid trifluoracetic, acid citric, acid p-toluensulfonic, acid 10-camforsulfonic și alții asemenea; și

Acizi Lewis: complex de trifluorura de bor dietil eter, iodura de zinc, clorura de aluminiu anhidra, clorura de zinc anhidra, clorura de fier anhidra și altele asemenea.

55 Dacă nu se specifică altfel, reacția fiecărei etape este realizată conform unei metode cunoscute în sine, de exemplu, metodele descrise în Jikken Kagaku Kouza ediția a 5-a, vol. 13 - vol. 19 (ed. The Chemical Society of Japan); Shinjikken Kagaku Kouza (Cursuri de chimie experimentală), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Chimie organică fină rev. Ediția a II-a (L. F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Reacții organice la nume, mecanismul și esența lor (Hideo Togo, Kodansha); SINTEZE ORGANICE Colectiv Volumul I - VII (John Wiley & Sons Inc); Sinteză organică modernă în laborator, o

colecție de proceduri experimentale standard (Jie Jack Li, UNIVERSITATEA OXFORD); Chimia Comprehensivă a Heterociclicilor III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japonia KK); Aplicații strategice ale reacțiilor numite în sinteza organică (supervizor de traducere Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); Transformări organice cuprinzătoare (VCH Publishers Inc.), 1989 și altele asemenea, sau metodele descrise în Exemple.

În fiecare etapă, reacția de protecție sau deprotejare a unei grupe funcționale este realizată prin metoda cunoscută în sine, de exemplu, metodele descrise în „Grupuri de protecție în sinteza organică, Ed.” (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts) Wiley-Interscience, 2007; "Grupuri de protecție Ed. a III-a." (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 și altele asemenea, sau metodele descrise în Exemple.

Exemple de grupare protectoare a grupării hidroxil a alcoolului și altele asemenea și a unei grupări hidroxil fenolice includ grupări protectoare eter cum ar fi metoximetil eter, benzil eter, terț-butildimetilsilil eter, tetrahidropirani eter și altele asemenea; grupări protectoare ester carboxilat cum ar fi ester acetat și altele asemenea; grupări protectoare ester sulfonat cum ar fi esterul metansulfonat și altele asemenea; grupări protectoare de ester carbonat, cum ar fi carbonatul de terț-butil și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemplele de grupare protectoare a grupării carbonil a aldehidei includ grupări protectoare acetalului, cum ar fi dimetil acetal și altele asemenea; grupări de protecție ale acetalului ciclic cum ar fi 1,3-dioxan și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemple de grupare protectoare a grupării carbonil a cetonei includ grupări protectoare cetal cum ar fi dimetil cetal și altele asemenea; grupări de protecție ciclice cetal cum ar fi 1,3-dioxan și altele asemenea; grupări protectoare de oximă, cum ar fi O-metiloximă și altele asemenea; grupări de protecție a hidrazonului cum ar fi N,N-dimetilhidrazonă și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemplele de grupare de protecție carboxil includ grupări de protecție a esterului, cum ar fi esterul metilic și altele asemenea; grupări protectoare amidice cum ar fi N,N-dimetilamidă și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemple de grupări protectoare tiol includ grupări protectoare eter, cum ar fi benzil tioeter și altele asemenea; grupări de protecție a esterului, cum ar fi tioacetat ester, tiocarbonat, tiocarbamat și altele asemenea, și altele asemenea.

Exemple de grupare protectoare a unei grupări amino și a unei grupări heterociclice aromatice cum ar fi imidazol, pirol, indol și altele asemenea includ grupări protectoare carbamat, cum ar fi carbamat de benzil și altele asemenea; grupări protectoare amidice cum ar fi acetamidă și altele asemenea; grupări protectoare alchilamină, cum ar fi N-trifenilmetilamină și altele asemenea, grupări protectoare sulfonamidă, cum ar fi metansulfonamidă și altele asemenea, și altele asemenea.

Gruparea protectoare poate fi îndepărtată printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, o metodă care utilizează acid, bază, lumină ultravioletă, hidrazină, fenilhidrazină, N-metilditiocarbamat de sodiu, fluorură de tetrabutilamoniu, acetat de paladiu, halogenură de trialkilsilil (de exemplu, trimetildietilsilil trimetilsilideil, bromură), o metodă de reducere și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de reducere în fiecare etapă, exemplele de agent reducător care trebuie utilizat includ hidruri metalice cum ar fi hidrură de litiu aluminiu, triacetoxiborohidru de sodiu, cianoborohidru de sodiu, hidru de diizobutilaluminiu (DIBAL-H), borohidru de sodiu, triacetoxiborohidru de sodiu și tetracetoxiborohidru de sodiu; borani cum ar fi complexul boran tetrahidrofuran și alții asemenea; nichel Raney; cobalt Raney; hidrogen; acid formic; trietilsilan și altele asemenea. Când o legătură dublă sau triplă carbon-carbon este redusă, se utilizează o metodă care utilizează un catalizator cum ar fi paladiu-carbon, catalizator Lindlar și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de oxidare în fiecare etapă, exemplele de oxidant care trebuie utilizat includ peracizi cum ar fi acidul m-clorperbenzoic (mCPBA), peroxid de hidrogen, hidroperoxid de terț-butil și alții asemenea; perclorați cum ar fi perclorat de tetrabutilamoniu și alții asemenea; clorați cum ar fi cloratul de sodiu și alții asemenea; cloriți cum ar fi cloritul de sodiu și alții asemenea; acizi periodici cum ar fi periodatul de sodiu și alții asemenea; reactivi cu iod cu valență înaltă, cum ar fi iodosilbenzen și alții asemenea; reactivi care conțin mangan cum ar fi dioxid de mangan, permanganat de potasiu și alții asemenea; plumb cum ar fi tetraacetat de plumb și altele asemenea; reactivi care conțin crom cum ar fi clorocromat de piridiniu (PCC), dicromat de piridiniu (PDC), reactiv Jones și alții asemenea; compuși halogen cum ar fi N-bromosuccinimidă (NBS) și alții asemenea; oxigen; ozon; complex de trioxid de sulf piridină; tetraoxid de osmiu; dioxid de seleniu; 2,3-diclor-5,6-diciano-1,4-benzochinonă (DDQ) și altele asemenea.

Când se efectuează o reacție de ciclizare a radicalilor în fiecare etapă, exemplele de inițiator radical care trebuie utilizat includ compuși azo cum ar fi azobisisobutironitril (AIBN) și alții asemenea; inițiatori radicali solubili în apă cum ar fi acidul 4,4'-azobis-4-cianopentanoic (ACPA) și alții asemenea; trietilbor în prezența aerului sau oxigenului; peroxid de benzoil și altele asemenea. În plus, exemplele de agent de

reacție cu radicali care trebuie utilizat includ tributilstanan, trimetilsililsilan, 1,1,2,2-tetrafenildisilan, difenilsilan, iodură de samariu și altele asemenea.

Când reacția Wittig este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv Wittig care trebuie utilizat includ alchilidenfosforani și alții asemenea. Alchilidenfosforanii pot fi preparați printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, prin reacția unei sări de fosfoniu cu o bază tare.

Când reacția Horner-Emmons este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ esteri ai acidului fosfonoacetic cum ar fi dimetilfosfonoacetat de metil, dietilfosfonoacetat de etil și alții asemenea; și baze cum ar fi hidruri de metale alcaline, litiu organic și altele asemenea.

Când reacția Friedel-Crafts este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ o combinație de acid Lewis și clorură de acid și o combinație de acid Lewis și agent de alchilare (de exemplu, halogenuri de alchil, alcool, olefine și altele asemenea). Alternativ, un acid organic și un acid anorganic pot fi, de asemenea, utilizați în locul acidului Lewis, și anhidrida acidă, cum ar fi anhidrida acetică și altele asemenea, poate fi de asemenea utilizată în loc de clorură de acid.

Când o reacție de substituție nucleofilă aromatică este efectuată în fiecare etapă, un agent nucleofil (de exemplu, amine, imidazol și altele asemenea) și o bază (de exemplu, baze organice și altele asemenea) sunt utilizate ca reactiv.

Când o reacție de adiție nucleofilă cu carbanion, o reacție de adiție nucleofilă 1,4 cu carbanion (reacție de adiție Michael) sau o reacție de substituție nucleofilă cu carbanion este efectuată în fiecare etapă, exemplele de bază care trebuie utilizate pentru dezvoltarea carbanionului includ litiu organic, alcoxi metalici, baze anorganice, baze organice și altele asemenea.

Când reacția Grignard este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv Grignard includ halogenuri de aril magneziu cum ar fi bromură de fenil magneziu și altele asemenea; și halogenuri de alchil magneziu cum ar fi bromură de metil magneziu și altele asemenea. Reactivul Grignard poate fi preparat printr-o metodă cunoscută în sine, de exemplu, prin reacția halogenură de alchil sau halogenură de aril cu magneziu metalic în eter sau tetrahidrofuran ca solvent.

Când reacția de condensare Knoevenagel este efectuată în fiecare etapă, un compus metilen activ ținut între două grupări atrăgătoare de electroni (de exemplu, acid malonic, dietil malonat, malononitril și altele asemenea) și o bază (de exemplu, baze organice, alcoxi metalici, baze anorganice) sunt utilizați ca reactivi.

Când reacția Vilsmeier-Haack este efectuată în fiecare etapă, clorură de fosforil și un derivat de amidă (de exemplu, N,N-dimetilformamidă și altele asemenea) sunt utilizate ca reactivi.

Când în fiecare etapă se realizează o reacție de azidare a alcoolilor, halogenurilor de alchil sau esterilor de sulfonat, exemplele de agent de azidare care trebuie utilizat includ difenilfosforil azidă (DPPA), trimetilsilil azidă, azidă de sodiu și altele asemenea. De exemplu, atunci când alcoolii sunt azidați, poate fi folosită o metodă care utilizează difenilfosforil azidă și 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (DBU), o metodă care utilizează trimetilsilil azidă și acidul Lewis și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de aminare reductivă în fiecare etapă, exemplele de agent reducător care trebuie utilizat includ triacetoxiborohidru de sodiu, cianoborohidru de sodiu, hidrogen, acid formic și altele asemenea. Când substratul este un compus amină, exemplele de compus carbonil care trebuie utilizat în afară de para-formaldehidă includ aldehide cum ar fi acetaldehida și altele asemenea, cetone cum ar fi ciclohexanona și altele asemenea. Când substratul este un compus carbonil, exemplele de amine care trebuie utilizate includ amine primare cum ar fi amoniacul, metilamina și altele asemenea; amine secundare cum ar fi dimetilamina și altele asemenea, și altele asemenea.

Când reacția Mitsunobu este efectuată în fiecare etapă, esteri azodicarboxilați (de exemplu, azodicarboxilat de dietil (DEAD), azodicarboxilat de diizopropil (DIAD) și alții asemenea) și trifenilfosfină sunt utilizați ca reactivi.

Când o reacție de esterificare, reacție de amidare sau reacție de ureare este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ forme acil halogenate cum ar fi clorura acidă, bromura acidă și altele asemenea; și acizi carboxilici activați cum ar fi anhidrida acidă, forma esterului activ, forma esterului acidului sulfuric și izocianați. Exemple de activator de acid carboxilic includ agenți de condensare carbodiimidă, cum ar fi clorhidratul de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimidă (WSCD) și alții asemenea; agenți de condensare a triazinei cum ar fi clorura-n-hidrat de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinium (DMT-MM) și alții asemenea; agenți de condensare ester carbonat, cum ar fi 1,1-carbonildiimidazol (CDI) și alții asemenea; difenilfosforil azidă (DPPA); sare de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfoniu (reactiv BOP); iodură de 2-clor-1-metil-piridiniu (reactiv Mukaiyama); clorură de tionil; haloformați de alchil inferior, cum ar fi cloroformiatul de etil și alții asemenea; O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (HATU); acid sulfuric; o combinație a acestora și altele asemenea. Când este utilizat un agent de condensare carbodiimidă, aditivi precum 1-

hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimidă (HOSu), dimetilaminopiridină (DMAP) și alții asemenea pot fi adăugați suplimentar la reacție.

Când se efectuează o reacție de cuplare în fiecare etapă, exemplele de catalizator metalic care trebuie utilizat includ compuși de paladiu, cum ar fi acetat de paladiu (II), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0), diclorobis(trifenilfosfină)paladiu (II), diclorobis(trietilfosfină)paladiu(II), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0), clorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II), acetat de paladiu(II) și alții asemenea; compuși de nichel cum ar fi tetrakis(trifenilfosfină)nichel(0) și alții asemenea; compuși de rodiu cum ar fi clorura de tris(trifenilfosfină)rodiu(III) și alții asemenea; un compus de cobalt; compuși de cupru cum ar fi oxid de cupru, iodură de cupru (I) și alții asemenea; un compus de platină și alții asemenea. O bază poate fi adăugată suplimentar la reacție și exemplele de astfel de baze includ baze anorganice și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de tiocarbonilare în fiecare etapă, pentasulfura de difosfor este utilizată reprezentativ ca agent de tiocarbonilare. Pe lângă pentasulfura de difosfor, un reactiv având o structură de 1,3,2,4-ditiadifosfat-2,4-disulfură, cum ar fi 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosetan-2,4-disulfură poate fi de asemenea utilizat (reactiv Lawesson) și altele asemenea.

Când reacția Wohl-Ziegler este efectuată în fiecare etapă, exemplele de agent de halogenare care trebuie utilizat includ N-iodosuccinimidă, N-bromsuccinimidă (NBS), N-clorosuccinimidă (NCS), brom, clorură de sulfură și altele asemenea. Mai mult, reacția poate fi accelerată prin adăugarea de căldură, lumină, inițiatori radicali cum ar fi peroxidul de benzoil, azobisisobutironitril și altele asemenea la reacție.

Când o reacție de halogenare a unei grupări hidroxi este efectuată în fiecare etapă, exemplele de agent de halogenare care trebuie utilizat includ halogenura acidă a acidului halohidric și acidul anorganic; în mod specific, acid clorhidric, clorură de tionil, oxiclorigura de fosfor și altele asemenea pentru clorurare și acid bromhidric 48% și altele asemenea pentru bromurare. În plus, poate fi utilizată o metodă de obținere a unei forme de halogenură de alchil din alcool prin reacția cu trifenilfosfină și tetraclorură de carbon sau tetrabromură de carbon și altele asemenea. Alternativ, poate fi utilizată o metodă de sinteză a unei forme de halogenură de alchil printr-o reacție în două etape incluzând conversia alcoolului în ester al acidului sulfonic și reacția acestuia cu bromură de litiu, clorură de litiu sau iodură de sodiu.

Când reacția Arbuzov este efectuată în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ halogenuri de alchil, cum ar fi bromacetat de etil și altele asemenea; și fosfiți cum ar fi fosfit de trietil, fosfit de tri(izopropil) și alții asemenea.

Când se realizează o reacție de esterificare cu sulfonat în fiecare etapă, exemplele de agent de sulfonilare care trebuie utilizat includ clorura de metansulfonil, clorura de p-toluensulfonil, anhidrida metansulfonică, anhidrida p-toluensulfonică și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de hidroliză în fiecare etapă, un acid sau o bază este utilizat ca reactiv. În plus, când se realizează o reacție de hidroliză acidă a esterului terț-butil, se adaugă uneori acid formic, trietilsilan și altele asemenea pentru a capta reductiv cationul terț-butil ca produs secundar.

Când se realizează o reacție de deshidratare în fiecare etapă, exemple de agent de deshidratare care trebuie utilizat includ acid sulfuric, pentaoxid de fosfor, oxiclorigura de fosfor, N,N'-diciclohexilcarbodiimidă, alumina, acid polifosforic și altele asemenea.

Când se efectuează o reacție de acilare în fiecare etapă, exemplele de reactiv care trebuie utilizat includ forme de acil halogenate, cum ar fi clorură de acid, bromură de acid și altele asemenea; și acizi carboxilici activați cum ar fi forma esterului activ, forma esterului, forma esterului acidului sulfuric și altele asemenea. Exemple de activator de acid carboxilic includ anhidridă acidă (de exemplu, anhidridă acetică), agenți de condensare carbodiimidă, cum ar fi clorhidratul de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă (WSCD) și alții asemenea; agenți de condensare a triazinei cum ar fi clorură-n-hidrat de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinium (DMT-MM) și alții asemenea; agenți de condensare ester carbonat, cum ar fi 1,1-carbonildiimidazol (CDI) și alții asemenea; difenilfosforil azidă (DPPA); sare de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfoniu (reactiv BOP); iodură de 2-clor-1-metil-piridiniu (reactiv Mukaiyama); clorură de tionil; haloformiați de alchil inferior, cum ar fi cloroformiatul de etil și alții asemenea; O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (HATU); acid sulfuric; o combinație a acestora și altele asemenea. Când este utilizat un agent de condensare carbodiimidă, aditivi precum 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimidă (HOSu), dimetilaminopiridină (DMAP) și alții asemenea pot fi adăugați suplimentar la reacție.

Când se realizează o reacție de cuplare în fiecare pas, se poate adăuga un ligand în sistemul de reacție. Exemple de ligand includ liganzi de fosfină [de exemplu, trifenilfosfină, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxi-1,1'-bifenil, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil, 2-di-terț-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil, 2-(di-terț-butilfosfino)bifenil, 2-(diciclohexilfosfino)bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-

dimetilamino)bifenil, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen, tri-tert-butilfosfină, triciclohexilfosfină, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă], liganzi ai aminei (N,N'-dimetiletilediamină, trans-1,2-diaminociclohexan, trans-N,N' -dimetil-1,2-ciclohexandiamină, 1,10-fenantrolină, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolină, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolină etc.), liganzi de dicetonă (2 -acetilciclohexanonă, 2-izobutirilhexanonă, 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptandionă etc.), salicilaldoximă și prolină.

Exemple de grupare scindabilă care trebuie utilizată în fiecare etapă includ un atom de halogen (de exemplu, atom de fluor, atom de clor, atom de brom, atom de iod), un atom de grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi etc.), o grupare C₆₋₁₄ ariloxi (de exemplu, fenoxi, etc.), o grupare aciloxi opțional substituită (de exemplu, acetiloxi, benzoiloxi etc.), o grupare C₁₋₆ alcoxisulfoniloxi opțional substituită (de exemplu, metoxisulfoniloxi, etc.), o grupare C₁₋₆ alchilsulfoniloxi opțional substituită [de exemplu, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi, trifluormetansulfoniloxi(triflat), etc.], o grupare C₆₋₁₄ arilsulfoniloxi opțional substituită [de exemplu, o grupare C₆₋₁₄ arilsulfoniloxi având opțional 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil (de exemplu, metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sec-butil, terț-butil, pentil, hexil etc.), o grupare C₁₋₆ alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, izobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.) și o grupare nitro și altele asemenea. Exemplele specifice includ benzensulfoniloxi, m-nitrobenzensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, naftilsulfoniloxi, etc.] și altele asemenea.

Când se realizează o reacție de substituție nucleofilă aromatică în fiecare etapă, alcoolii, tiolii și sărurile acestora pot fi, de asemenea, utilizați ca agent nucleofil.

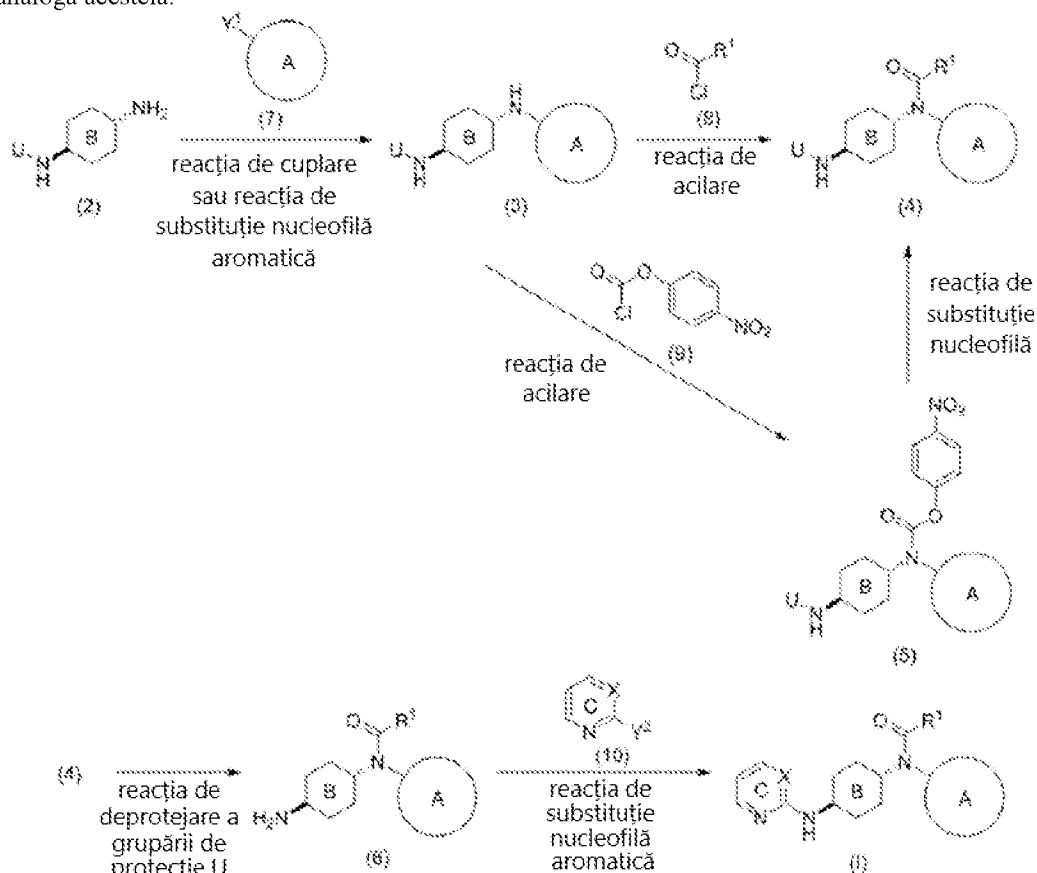
În cele ce urmează, este explicată metoda de producere a compusului (I).

Dacă nu se specifică altfel, fiecare simbol din următoarele scheme de reacție este așa cum este definit mai sus.

Dacă nu se specifică altfel, compușii de pornire utilizați în următoarele diferite metode de producție pot fi produși prin metode cunoscute în sine.

[Metoda de producție A-1]

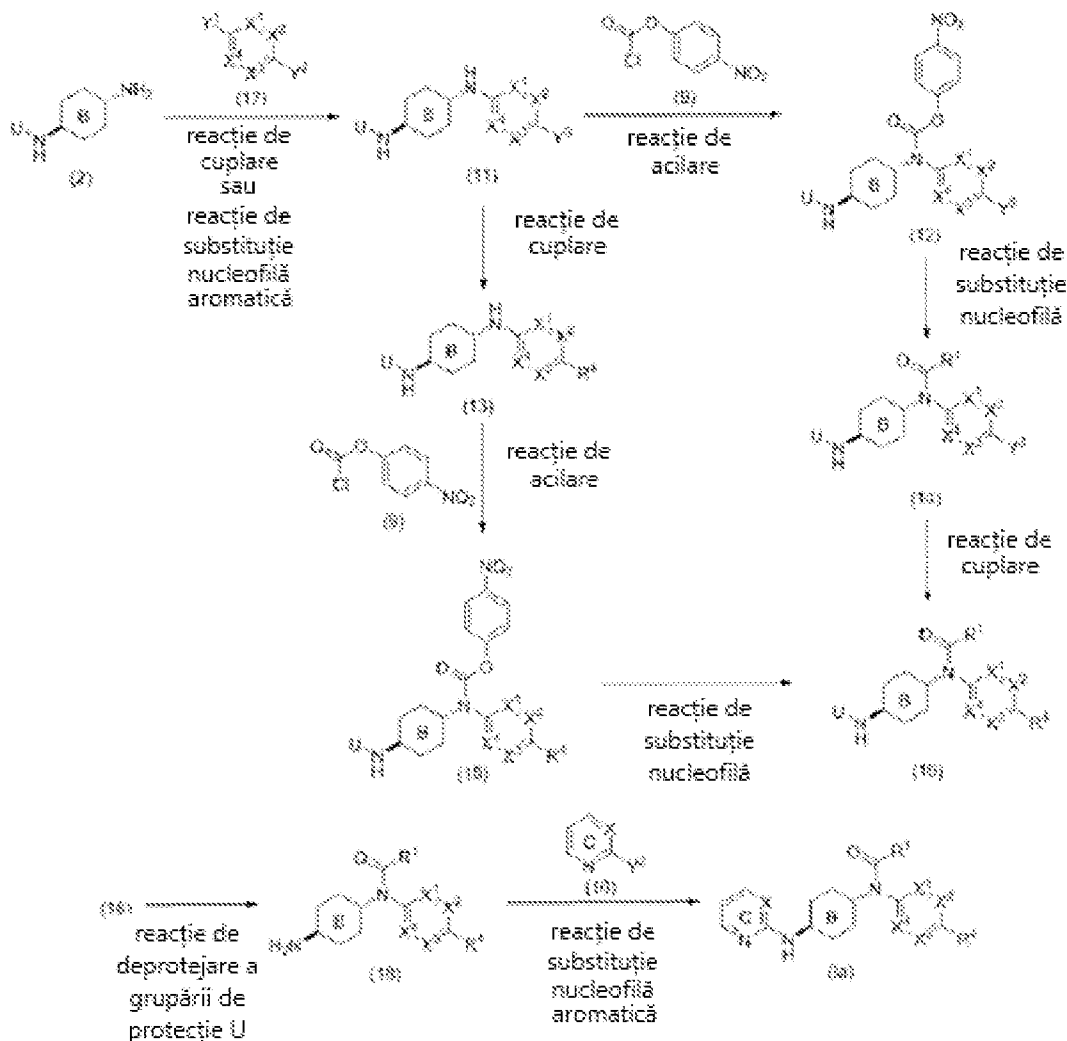
Compusul (I) poate fi produs din compusul (2) prin următoarea metodă sau printr-o metodă analogă acesteia.



în care Y¹ și Y² sunt identice sau diferite și fiecare este o grupare scindabilă, U este o grupare protectoare amino și alte simboluri sunt așa cum sunt definite mai sus.

[Metoda de producție A-2]

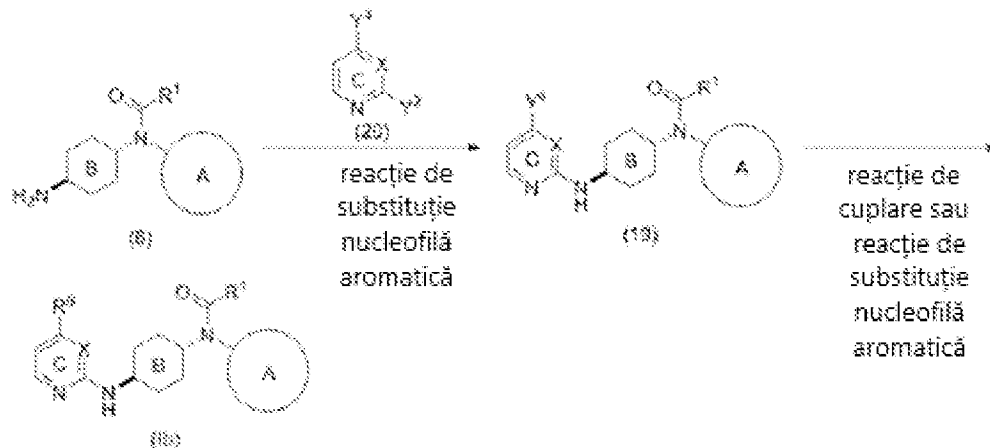
Compusul (1a) inclus în compusul (I) poate fi produs din compusul (2) prin metoda prezentată în următoarea schemă de reacție sau o metodă analogă acestuia.



5 în care R^4 este o grupare inel aromatic opțional substituită, X^1 , X^2 , X^3 și X^4 sunt CR^5 identice sau diferite sau un atom de azot, R^5 este un atom de hidrogen, un atom de halogen sau o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, Y^3 este o grupare care iese, iar alte simboluri sunt cele definite mai sus.

[Metoda de producție A-3]

Compusul (1b) inclus în compusul (I) poate fi produs din compusul (6) prin metoda prezentată în următoarea schemă de reacție sau o metodă analogă acestuia.

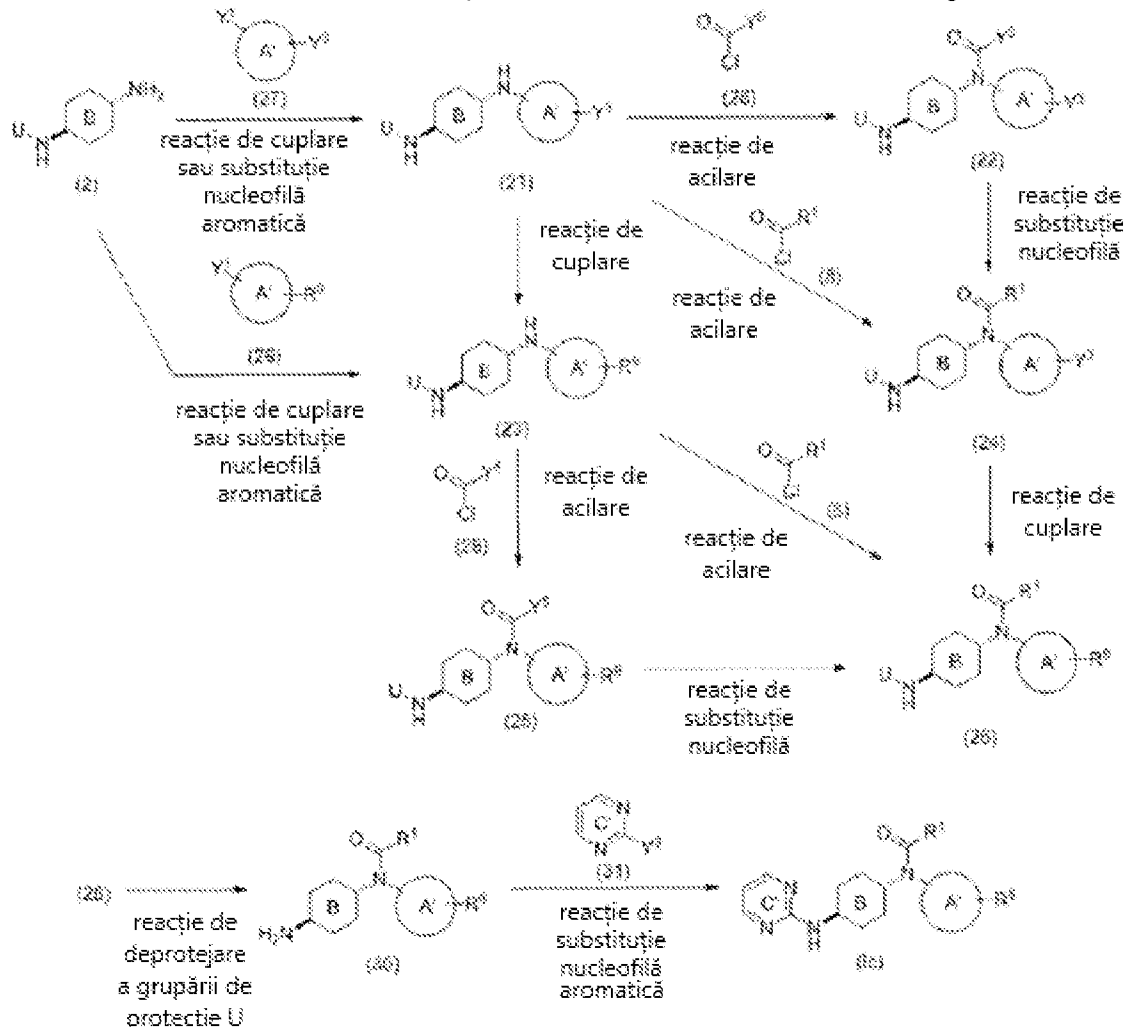


10 în care R^6 este o grupare inel aromatică opțional substituită, NR^7R^8 , o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită

(de exemplu, metoxi etc.), o grupare C₃₋₇ cicloalcoxi sau o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită (de exemplu, fenoxi etc.), R⁷ este un atom de hidrogen sau un substituent și R⁸ este un substituent. R⁷ și R⁸ pot forma un inel. Y⁴ este o grupare care iese, iar alte simboluri sunt cele definite mai sus.

[Metoda de producție A-4]

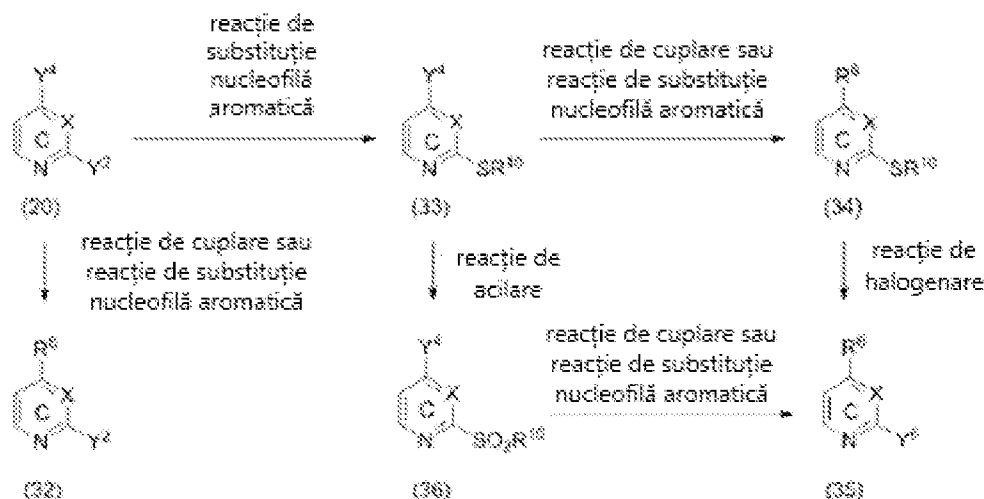
- 5 Compusul (1c) inclus în compusul (1) poate fi produs din compusul (2) prin metoda prezentată în următoarea schemă de reacție sau o metodă analogă acesteia.



în care A' este un inel piridinic substituit opțional, un inel pirimidinic, un inel pirazinic, un inel piridazin sau un inel pirazol, R⁹ este o grupare inel aromatic opțional substituită, o grupare alchil, o grupare alcoxi, o grupare alchilaminocarbonil sau o grupare heterocică, Y⁵ este o grupare scindabilă, C' este un inel pirimidinic opțional substituit și alte simboluri sunt definite mai sus.

[Metoda de producție A-5]

Compușii (32) și (35) incluși în compusul (10) și compusul (31) inclus în reacția anterioară pot fi produși din compusul (20) prin metoda prezentată în următoarea schemă de reacție sau o metodă analogă acesteia.



în care R^{10} este o grupare alchil, Y^6 este o grupare care iese, iar alte simboluri sunt definite mai sus.

Substituentul compusului (I) astfel obținut este transformat (adică introducerea unui substituent sau conversia unei grupări funcționale) prin aplicarea unor mijloace cunoscute per se pentru a produce un alt compus sau o sare a acestuia cuprinsă în compusul (I).

Ca metodă de introducere a substituentului sau de conversie a grupării funcționale, este utilizată o metodă generală cunoscută. De exemplu, conversia atomului de halogen (de exemplu, fluor, clor, brom, iod), opțional a unei grupări C_{1-6} alchilsulfoniloxi halogenat [de exemplu, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, triclorometansulfoniloxi, trifluormetansulfoniloxi (triflat)] la o grupare metil, o grupare ciclopropil, o grupare vinil, o grupare ciano, o grupare formil, o grupare carbonil, o grupare carboxil, o grupare hidroxil, o grupare amino, o grupare boril și asemănătoare, conversia grupării formil în grupare etinil prin reacția de omologare Seyferth-Gilbert, conversia esterului în grupare carboxi prin hidroliză, conversia grupării carboxi în grupă carbamoil prin amidare, conversia grupării carboxi în grupă hidroximetil prin reducere, conversia grupării carbonil în formă alcoolică prin reducere sau alchilare, aminarea reductivă a grupării carbonil, oximarea grupării carbonil, acilarea grupării amino, urearea grupării amino, sulfonilarea grupării amino, alchilarea grupării amino, substituția sau aminarea halogenului activ cu amină, alchilarea grupării hidroxi, substituția sau aminarea grupării hidroxi pot fi menționate.

La introducerea substituentului și conversia grupării funcționale, atunci când este prezent un situs reactiv care poate provoca o reacție diferită de reacția dorită, o grupare protectoare este introdusă în prealabil în situsul reactiv prin mijloace cunoscute în sine, reacția obiect este efectuată, iar apoi gruparea protectoare este, de asemenea, îndepărtată prin mijloace cunoscute în sine, prin care un compus din scopul prezentei invenții poate fi de asemenea produs.

Când compusul de pornire și intermediarul au o grupare amino, o grupare carboxi sau o grupare hidroxi ca substituent, aceste grupări pot fi protejate de o grupare protectoare utilizată în general în chimia peptidelor și altele asemenea. În acest caz, compusul obiect poate fi obținut prin eliminarea grupării protectoare după cum este necesar după reacție.

Compusul (I) obținut prin metoda de producție menționată mai sus poate fi izolat și purificat prin mijloace cunoscute, cum ar fi extracția cu solvent, schimbarea pH-ului soluției, transferul de fază, cristalizarea, recristalizarea, cromatografia și altele asemenea.

Când compusul (I) are un izomer optic, un stereoisomer, un regioizomer sau un rotamer, acestea sunt, de asemenea, cuprinse în compusul (I) și pot fi obținute ca un singur produs conform metodelor de sinteză și separare cunoscute *in sine*. De exemplu, când compusul (I) conține un izomer optic, un izomer optic dizolvat din acest compus este de asemenea cuprins în compusul (I).

Izomerul optic poate fi produs conform unei metode cunoscute *in sine*.

Compusul (I) poate fi un cristal.

Un cristal de compus (I) (denumit în continuare uneori abreviat ca cristalul prezentei invenții) poate fi produs prin cristalizare, prin aplicarea unei metode de cristalizare cunoscută în sine.

Cristalul din prezenta invenție este superior în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice (de exemplu, punctul de topire, solubilitatea, stabilitatea) și proprietățile biologice (de exemplu, farmacocinetică (absorbabilitate, distribuție, metabolism, excreție), eficacitate) și este de așteptat să fie util ca medicament.

Compusul (I) poate fi un cocrystal sau o sare de cocrystal acceptabilă farmaceutic. Aici, cocrystal sau sare de cocrystal înseamnă o substanță cristalină constând din două sau mai multe substanțe particulare care sunt solide la temperatura camerei, fiecare având proprietăți fizice diferite (de exemplu, structură, punct de topire, căldură de topire, higroscopicitate, solubilitate, stabilitate etc.). Cocrystalul și sarea de cocrystal pot fi produse prin metode de cocrystalizare cunoscute în sine.

Compusul (I) poate fi un hidrat, non-hidrat, non-solvat sau solvat.

Mai mult, compusul (I) cuprinde, de asemenea, o formă de conversie a deuteriului în care ^1H este convertit în $^2\text{H(D)}$.

Compusul (I) poate fi marcat cu un izotop (de exemplu, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) și altele asemenea. Compusul (I) marcat sau substituit cu un izotop poate fi utilizat ca, de exemplu, un trasor (trasor PET) utilizat pentru tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și poate fi util în domeniile diagnosticului medical și altele asemenea.

Compusul (I) poate fi utilizat ca promedicament.

Promedicamentul compusului (I) înseamnă un compus care este transformat în compusul (I) cu o reacție datorată unei enzime, acid gastric și altele asemenea în condițiile fiziologice din organismul viu, adică un compus care este transformat în compus (I) prin oxidare, reducere, hidroliză enzimatică și altele asemenea; un compus care este transformat în compusul (I) prin hidroliză și altele asemenea datorită acidului gastric și altele asemenea.

Exemple de promedicament pentru compusul (I) includ un compus obținut prin supunerea unei grupări amino din compusul (I) la acilare, alchilare sau fosforilare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea unei grupări amino din compusul (I) la eicosanoilare, alanilare, pentilaminocarbonilare, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilare, tetrahidrofurilare, pirolidilmetilare, pivaloiloximetilare, tert-butilare); un compus obținut prin supunerea unei grupări hidroxi din compusul (I) la acilare, alchilare, fosforilare sau borare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea unei grupări hidroxi din compusul (I) la acetilare, palmitoilare, propanoilare, pivaloilare, succinilare, fumarilare, alanilare sau dimetilaminometilcarbonilare); un compus obținut prin supunerea unei grupări carboxil din compusul (I) la esterificare sau amidare (de exemplu, un compus obținut prin supunerea unei grupări carboxil din compusul (I) la esterificare cu etil, esterificare cu fenil, esterificare cu carboximetil, esterificare cu dimetilaminometil, esterificare cu pivaloiloximetil, esterificare cu etoxycarboniloxietil, esterificare cu ftalidil, esterificare cu (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil, esterificare cu ciclohexiloxycarboniletil sau metilamidare) și altele asemenea. Acești compuși pot fi produși din compusul (I) conform unei metode cunoscute *in sine*.

Promedicamentul compusului (I) poate fi, de asemenea, unul care este transformat în compusul (I) în condiții fiziologice așa cum este descris în "IYAKUHIIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Publicat de HIROKAWA SHOTEN (1990)).

În prezenta descriere, promedicamentul poate forma o sare. Exemple de astfel de sare le includ pe cele exemplificate ca sare a compusului mai sus menționat reprezentat prin formula (I).

Compusul (I) sau un promedicament al acestuia (denumit în continuare uneori pur și simplu abreviat ca compusul prezentei invenții) poate avea o activitate superioară de inhibiție a CDK12 în organisme vii și poate fi util ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer, inhibitor pentru proliferarea cancerului sau un inhibitor al metastazelor canceroase.

Compusul prezentei invenții prezintă activitate inhibitorie a CDK12, iar compusul prezentei invenții poate fi de așteptat să fie, de asemenea, superior ca exprimare a eficacității, farmacocinetică (de exemplu, absorbabilitate, distribuție, metabolism, excreție), solubilitate (de exemplu, solubilitate în apă), și interacțiune cu alte produse farmaceutice (de exemplu, acțiunea inhibitoare a enzimei de metabolizare a medicamentelor), stabilitate (de exemplu, stabilitate chimică, stabilitate față de enzimă) și astfel compusul poate fi util ca medicament.

Se poate aștepta ca compusul din prezenta invenție să aibă toxicitate scăzută (de exemplu, toxicitate acută, toxicitate cronică, toxicitate genetică, toxicitate pentru reproducere, toxicitate cardiacă, carcinogenitate, toxicitate pentru sistemul nervos central) și poate fi utilizat administrat la mamifere (de exemplu, șoarece, șobolan, hamster, iepure, pisică, câine, bovine, oaie, maimuță, om).

Compusul prezentei invenții poate fi util ca agent profilactic sau terapeutic pentru patologia sau boala cauzată de CDK12. În plus, compusul prezentei invenții poate fi superior în selectivitatea pentru inhibarea CDK12 în subfamilia CDK și este de așteptat să aibă toxicitate scăzută.

Compusul din prezenta invenție este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul, de exemplu, a cancerului [de exemplu, cancerul colorectal (de exemplu, cancerul de colon, cancerul rectal, cancerul anal, cancerul colorectal familial, cancerul colorectal ereditar nonpolipoz, tumora stromală gastrointestinală), cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar fără celule mici, cancer pulmonar cu celule mici, mezoteliom malign), mezoteliom, cancer pancreatic (de exemplu, cancer de canal pancreatic,

tumoră endocrină pancreatică), cancer faringian, cancer laringian, cancer esofagian, cancer de stomac (de exemplu, adenocarcinom papilar, adenocarcinom mucinos, carcinom adenoscuamos), cancer duodenal, cancer de intestin subțire, cancer de sân (de exemplu, carcinom ductal invaziv, carcinom ductal in situ, cancer de sân inflamator), cancer ovarian (de exemplu, carcinom ovarian epitelial, tumoră cu celule germinale extragonadale, tumoră cu celule germinale ovariane, tumoră ovariană cu potențial malign scăzut), cancer testicular, cancer de prostată (de exemplu, cancer de prostată dependent de hormoni, cancer de prostată nedependent de hormoni, cancer de prostată rezistent la castrare), cancer hepatic (de exemplu, hepatom, cancer hepatic primar, cancer al căilor biliare extrahepatice), cancer tiroidian (de exemplu, carcinom medular tiroidian), cancer de rinichi (de exemplu, carcinom cu celule renale (de exemplu, carcinom cu celule clare de tip renal), carcinom cu celule tranziționale în pelvisul renal și ureter), cancer uterin (de exemplu, cancer de col uterin, cancer de corp uterin, sarcom uterin), coriocarcinom gestațional, tumoare cerebrală (de exemplu, meduloblastom, gliom, astrocitom pineal, astrocitom pilocitar, astrocitom difuz, astrocitom anaplastic, adenom pituitar), neuroblastom, blastom retinian, cancer de piele (de exemplu, bazaliom, melanom malign (melanom)), sarcom (de exemplu, rabdomyosarcom, leiomyosarcom, sarcom de țesut moale, sarcom cu celule fusiforme, osteosarcom), tumoră osoasă malignă, cancer de vezică urinară, cancer hematologic (de exemplu, mielom multiplu, leucemie, leucemie mieloidă acută, leucemie limfocitară acută), limfom malign, boala Hodgkin, boală mieloproliferativă cronică), cancer primar necunoscut], inhibarea proliferării cancerului, suprimarea metastazelor, promovarea apoptozei sau profilaxia sau tratamentul leziunilor precanceroase (de ex. sindrom mielodisplazic). În plus, compusul din prezenta invenție este de așteptat să fie util pentru profilaxia sau tratamentul sclerodermiei, cirozei, fibrozei pulmonare idiopatice, bolii inflamatorii intestinale sau distrofiei musculare.

Compusul prezentei invenții poate fi administrat pe cale orală sau parenterală unui mamifer (de preferință, uman) așa cum este sau ca medicament amestecat cu un purtător acceptabil farmacologic.

Un medicament care conține compusul prezentei invenții (uneori pentru a fi abreviat ca „medicamentul prezentei invenții”) este descris în detaliu mai jos. Exemple de formă de dozare a medicamentului din prezenta invenție includ preparate orale, cum ar fi tabletă (de exemplu, tabletă acoperită cu zahăr, tabletă filmată, tabletă sublinguală, tabletă bucală, cu integrare rapidă orală), pilulă, granulă, pulbere, capsulă (de exemplu, capsulă moale, microcapsule), sirop, emulsie, suspensie, film (de exemplu, peliculă dezintegrabilă oral, peliculă de plasture pentru mucoasa cavității bucale) și altele asemenea. De asemenea, exemplele de formă de dozare a medicamentului din prezenta invenție includ agenți parenterali cum ar fi injecție, transfuzie prin picurare, agent transdermic (de exemplu, preparat transdermic de iontoforeză), supozitor, unguent, preparat nazal, preparat pulmonar, picătură pentru ochi și altele asemenea. Medicamentul din prezenta invenție poate fi un preparat cu eliberare controlată, cum ar fi preparat cu eliberare imediată, preparat cu eliberare susținută (de exemplu, microcapsule cu eliberare susținută) și altele asemenea.

Medicamentul din prezenta invenție poate fi produs printr-o metodă de producție cunoscută (de exemplu, metoda descrisă în Farmacopeea Japoneză) utilizată în general în domeniul tehnic al formulărilor de preparare. Medicamentul prezentei invenții poate conține, acolo unde este necesar, o cantitate adecvată dintr-un aditiv utilizat în general în domeniul farmaceutic, cum ar fi excipient, liant, dezintegrant, lubrifiant, agent de îndulcire, surfactant, agent de suspendare, emulgator, colorant, conservant, aromatic, corectant, stabilizator, agent de îngroșare și altele asemenea.

Acești aditivi pot fi menționați ca purtători acceptabili din punctul de vedere farmacologic menționat mai sus.

De exemplu, tableta poate fi produsă utilizând excipient, liant, dezintegrant, lubrifiant și altele asemenea, iar pilula și granula pot fi produse utilizând excipient, liant, dezintegrant. În plus, pulberea și capsulele pot fi produse utilizând excipient și altele asemenea, siropul poate fi produs utilizând agent de îndulcire și altele asemenea, iar emulsia și suspensia pot fi produse utilizând agent de suspendare, surfactant, emulgator și altele asemenea.

Exemplele de excipient includ lactoză, zaharoză, glucoză, amidon, zaharoză, celuloză microcristalină, gliceriză sub formă de pulbere, manitol, carbonat acid de sodiu, fosfat de calciu și sulfat de calciu.

Exemplele de liant includ 5 - 10 % în greutate pastă lichidă de amidon, 10 - 20 % în greutate soluție de gumă arabică sau soluție de gelatină, 1 - 5 % în greutate soluție de tragacant, soluție de carboximetil celuloză, soluție de alginat de sodiu și glicerină.

Exemplele de dezintegrant includ amidonul și carbonatul de calciu.

Exemplele de lubrifiant includ stearat de magneziu, acid stearic, stearat de calciu și talc purificat.

Exemplele de îndulcitor includ glucoză, fructoză, zahăr invertit, sorbitol, xilitol, glicerină și sirop simplu.

Exemplele de surfactant includ lauril sulfat de sodiu, polisorbitat 80, ester monogras al sorbitanului și stearat de polioxil 40.

Exemplele de agent de suspendare includ guma arabică, alginat de sodiu, carboximetil celuloză de sodiu, metil celuloză și bentonită.

5 Exemplele de emulgator includ guma arabică, tragacant, gelatină și polisorbitat 80.

De exemplu, când medicamentul din prezenta invenție este o tabletă, tableta poate fi produsă conform unei metode cunoscute în sine prin adăugarea, de exemplu, de excipient (de exemplu, lactoză, zaharoză, amidon), dezintegrant (de exemplu, amidon, carbonat de calciu), liant (de exemplu, amidon, gumă arabică, carboximetilceluloză, polivinilpirolidonă, hidroxipropilceluloză) sau lubrifiant (de exemplu, talc, stearat de magneziu, polietilen glicol 6000) la compusul prezentei invenții, turnarea prin comprimare a amestecului și, acolo unde este necesar, aplicarea unei acoperiri în scopul mascării gustului, proprietății enterice sau durabilității printr-o metodă de acoperire cunoscută în sine. Ca agent de acoperire utilizat pentru acoperire, hidroxipropilmetilceluloza, etilceluloza, hidroximetilceluloza, hidroxipropilceluloza, polioxietilenglicolul, Tween 80, pluronic F68, ftalatul de acetat de celuloza, ftalatul de hidroxipropilmetilceluloza, acetatul succinat de hidroximetilceluloza, Eudragit (fabricat de Rohm, Germania, copolimer acid metacrilic- acid acrilic) și colorant (de exemplu, oxid de fier roșu, dioxid de titan) pot fi utilizați.

Injectia menționată mai sus include injecție intravenoasă, injecție subcutanată, injecție intradermică, injecție musculară, injecție intraperitoneală, injecție prin picurare și altele asemenea.

20 O astfel de injecție poate fi preparată printr-o metodă cunoscută în sine, adică prin dizolvarea, suspendarea sau emulsionarea compusului din prezenta invenție într-o soluție apoasă aseptică sau o soluție uleioasă. Exemplele de soluție apoasă includ soluție salină, izotonă (de exemplu, D-sorbitol, D-manitol, clorură de sodiu) care conține glucoză și alți agenți auxiliari și alții asemenea. Soluția apoasă poate conține agenți de solubilizare adecvați, de exemplu, alcool (de exemplu, etanol), polialcool (de exemplu, propilen glicol, polietilen glicol), surfactant neionic (de exemplu, polisorbitat 80, HCO-50). Exemplele de soluție uleioasă includ ulei de susan, ulei de soia și altele asemenea. Soluția uleioasă poate conține un agent de solubilizare adecvat. Exemple de agent de solubilizare includ benzoat de benzil, alcool benzilic și altele asemenea. Injectia poate conține agent de tamponare (de exemplu, tampon fosfat, tampon de acetat de sodiu), agent de calmare (de exemplu, clorură de benzalconiu, clorhidrat de procaină), stabilizator (de exemplu, albumină serică umană, polietilen glicol), conservant (de exemplu, alcool benzilic, fenol) și altele asemenea. O injecție astfel preparată poate fi în general umplută într-o fiolă.

În timp ce conținutul de compus al prezentei invenții în medicamentul prezentei invenții variază în funcție de forma de preparare, acesta este în general de aproximativ 0,01 - aproximativ 100 % în greutate, de preferință aproximativ 2 - aproximativ 85 % în greutate, în plus, de preferință, aproximativ 5 - 35 aproximativ 70% în greutate, raportat la întregul preparat.

În timp ce conținutul de aditiv din medicamentul din prezenta invenție variază în funcție de forma de preparat, acesta este în general de la aproximativ 1 până la aproximativ 99,9% în greutate, de preferință de la aproximativ 10 până la aproximativ 90% în greutate, raportat la întregul preparat.

40 Compusul prezentei invenții este stabil și cu toxicitate scăzută și poate fi utilizat în siguranță. În timp ce doza zilnică de compus din prezenta invenție variază în funcție de starea și greutatea corporală a pacienților, tipul de compus, calea de administrare și altele asemenea, în cazul, de exemplu, administrării orale la pacienți pentru tratamentul cancerului, doza zilnică pentru un adult (greutate corporală aproximativ 60 kg) este de la aproximativ 1 până la aproximativ 1000 mg, de preferință aproximativ 3 până la aproximativ 300 mg, mai preferabil aproximativ 10 până la 200 mg, ca compus din prezenta invenție care 45 poate fi administrat într-o singură administrare sau administrat în 2 sau 3 porții pe zi.

Când compusul din prezenta invenție este administrat parenteral, acesta este în general administrat sub formă de lichid (de exemplu, injecție). În timp ce doza de compus din prezenta invenție variază în funcție de subiectul administrării, organul țintă, simptom, metoda de administrare și altele asemenea, este, de exemplu, aproximativ 0,01 mg - aproximativ 100 mg, de preferință aproximativ 0,01 - aproximativ 50 50 mg, mai preferabil aproximativ 0,01 - aproximativ 20 mg, din compusul prezentei invenții raportat la 1 kg greutate corporală, care este de preferință administrat prin injecție intravenoasă.

Compusul prezentei invenții poate fi utilizat concomitent cu alte medicamente. Pentru a fi specific, compusul prezentei invenții poate fi utilizat împreună cu medicamente cum ar fi agenți terapeutici hormonal, agenți chimioterapeutici, agenți imunoterapeutici, medicamente care inhibă acțiunea factorilor 55 de creștere celulari sau receptori ai factorilor de creștere celulari și altele asemenea. În cele ce urmează, medicamentele care pot fi utilizate în combinație cu compusul prezentei invenții sunt abreviate ca medicamente concomitente.

Ca „agent terapeutic hormonal” se utilizează, de exemplu, fosfestrol, dietilstilbestrol, clorotrianisen, medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat, clormadinonă acetat, ciproteronă acetat,

danazol, alylestrenol, gestrinonă, mepartricin, raloxifen, ormeloxifen, levormeloxifen, anti-estrogen (de ex., citrat de tamoxifen, citrat de toremifen), preparat pentru pilule, mepitiostan, testolactonă, aminoglutetimidă, agonist LH-RH (de exemplu, acetat de goserelină, buserelină, acetat de leuporelină), droloxifen, epitiostanol, sulfonat de etinilestradiol, inhibitor de aromatază, (de ex. hidroclozură de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestan, vorozol, formestan), anti-androgen (de exemplu, flutamidă, bicartamidă, nilutamidă, enzalutamido), inhibitor al 5 α -reductazei (de exemplu, finasterid, epristerid, dutasterid), medicament cu hormoni corticosuprenali (de exemplu, dexametazonă, prednisolon, betametazonă, triamcinolon), inhibitor al sintezei androgenilor (de exemplu, abirateron), retinoid și medicamente care întârzie metabolismul retinoidului (de exemplu, liarozol), hormonul glandei tiroide și preparate DDS (Drug Delivery System) ale acestora.

Ca „agenți chimioterapeutici”, pot fi folosiți agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice anticancer și agenți anticancer derivați din plante.

Ca „agenți de alchilare” pot fi folosiți, de exemplu, muștar de azot, muștar de azot-N-oxid clorhidrat, clorambutil, ciclofosfamidă, ifosfamidă, tiotepa, carbochionă, improsulfan tosilat, busulfan, clorhidrat de nimustină, mitobronitol, melfalan, dacarbazin, ranimustină, fosfat de estranimustină sodică, trietilenemelamină, carmustină, lomustină, streptozocină, pipobroman, etoglucid, carboplatin, cisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamină, ambamustină, clorhidrat de dibrospidium, fotemustină, prednimustină, pumitepa, ribomustină, temozolomidă, treosulfan, trofosfamidă, zinostatină stimalamer, adozelesină, cistemustină, bizelesină, și preparate DDS ale acestora.

Ca „antimetaboliți” pot fi folosiți, de exemplu, mercaptopurină, 6-mercaptopurină ribozidă, tioinozină, metotrexat, pemetrexed, enocitabină, citarabină, ocfosfat de citarabină, clorhidrat de ancitabină, medicament 5-FU (de exemplu, fluorouracil, tegafur, UFT, doxifluridină, carmofur, galocitabină, emitefur, capecitabină), aminopterina, nelzarabină, leucovorin de calciu, tabloid, butocină, folinat de calciu, levofoliat de calciu, cladribină, emitefur, fludarabină, gemcitabină, hidroxicarbamidă, pentostatin, piritrexim, idoxuridină, mitoguazonă, tiazofurin, ambamustină, bendamustină și preparate DDS ale acestora.

Ca „antibiotice antitumorale” pot fi folosite, de exemplu, actinomicina D, actinomicina C, mitomicina C, cromomicină A3, clorhidrat de bleomicina, sulfat de bleomicină, sulfat de peplomicină, clorhidrat de daunorubicină, clorhidrat de doxorubicină, clorhidrat de aclarubicină, clorhidrat de pirarubicină, clorhidrat de epirubicină, neocarzinostatină, mitramicină, sarkomicină, carzinofilină, mitotan, clorhidrat de zorubicină, clorhidrat de mitoxantronă, clorhidrat de idarubicină și preparate DDS ale acestora (de exemplu, ribozom PEG încapsulat cu doxorubicină).

Ca "medicamente antitumoral derivat din plante" pot fi folosite, de exemplu, etoposid, etoposid fosfat, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vindesin sulfat, teniposid, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vinorelbin și preparate DDS ale acestora.

Ca „agenți imunoterapeutici” pot fi folosiți, de exemplu, picibanil, krestin, schizofilan, lentinan, ubenimex, interferon, interleukină, factor de stimulare a coloniilor de macrofage, factor de stimulare a coloniilor de granulocite, eritropoietină, limfotocină, vaccin BCG, corynebacterium parvum, levamisol, polizaharidă K, procodazol, anticorp anti-CTLA4 (de exemplu, ipilimumab, tremelimumab), anticorp anti-PD-1 (de exemplu, nivolumab, pembrolizumab), anticorp anti-PD-L1.

„Factorii de creștere celulară” din „acțiunile de inhibare a medicamentelor ale factorului de creștere celulară și ale receptorului acestuia” pot fi orice substanță care promovează proliferarea celulară, care este în mod normal o peptidă care nu are mai mult de 20.000 greutate moleculară și care poate prezenta activitate la concentrații scăzute prin legarea la un receptor și în mod specific

(1) EGF (factor de creștere epidermică) sau substanțe care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca EGF (de exemplu, TGF α);

(2) insulina sau substanțe care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca insulina (de exemplu, insulina, IGF (factorul de creștere asemănător insulinei)-1, IGF-2),

(3) FGF (factor de creștere a fibroblastelor) sau substanțe care posedă în mod substanțial aceeași activitate ca FGF (de exemplu, FGF acid, FGF bazic, KGF (factor de creștere a keratinocitelor), FGF-10) și

(4) alți factori de creștere celulară (de exemplu, CSF (factor de stimulare a coloniilor), EPO (eritropoietină), IL-2 (interleukina-2), NGF (factor de creștere a nervilor), PDGF (factor de creștere derivat din trombocite), TGF β (factorul de creștere transformator β), HGF (factor de creștere a hepatocitelor), VEGF (factor de creștere a endoteliului vascular), heregulină, angiopoietină); pot fi folosite.

"Receptorul factorului de creștere celulară" poate fi orice receptor capabil să se lege la factorii de creștere celulară menționați mai sus și, în mod specific, receptorul EGF, receptorul de heregulină (de exemplu, HER3), receptorul de insulină, receptorul IGF-1, receptorul IGF-2, receptorul FGF-1 sau receptorul FGF-2, receptorul VEGF, receptorul de angiopoietină (de exemplu, Tie2), receptorul PDGF și altele asemenea.

Ca „acțiuni de inhibare a medicamentelor ale factorului de creștere celulară și ale receptorului acestuia” se pot folosi, de exemplu, inhibitor de EGF, inhibitor de TGF α , inhibitor de heregulină, inhibitor de insulină, inhibitor de IGF, inhibitor de FGF, inhibitor de KGF, inhibitor de LCR, inhibitor de EPO, inhibitor de IL-2, inhibitor de NGF, inhibitor de PDGF, inhibitor de TGF β , inhibitor de HGF, inhibitor de VEGF, inhibitor de angiopoietină, inhibitor de receptor EGF, inhibitor de HER2, inhibitor de HER4, inhibitor de receptor de insulină, inhibitor de receptor IGF-1, inhibitor de receptor IGF-2, inhibitor de receptor FGF-1, inhibitor de receptor FGF-2, inhibitor de receptor FGF-3, inhibitor de receptor FGF-4, inhibitor de receptor VEGF, inhibitor Tie-2, inhibitor de receptor PDGF, inhibitor Abl, inhibitor Raf, inhibitor FLT3, inhibitor c-Kit, inhibitor Src, inhibitor PKC, inhibitor Smo, inhibitor ALK, inhibitor ROR1, inhibitor Trk, inhibitor Ret, inhibitor mTOR, inhibitor Aurora, inhibitor PLK, inhibitor MEK (MEK1/2), inhibitor MET, inhibitor CDK, inhibitor Akt, inhibitor ERK, inhibitor PI3K și cei asemenea pot fi folosiți. Mai precis, anticorp anti-VEGF (de exemplu, Bevacizumab, Ramucurumab), anticorp anti-HER2 (de exemplu, Trastuzumab, Pertuzumab), anticorp anti-EGFR (de exemplu, Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab, Nimotuzumab), anticorp 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-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amină (AEE-788), Vandetanib, Temsirolimus, Everolimus, Enzastaurin, Tozasertib, fosfat de 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-fluorfenil)carbamoilmetil]-1H-pirazol-3-ilamino]chinazolin-7-iloxi]propil]-N-etilamino]etil (AZD-1152), acid 4-[9-cloro-7-(2,6-difluorfenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-ilamino]benzoic, sare sodică de N-[2-metoxi-5-[(E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinilsulfonilmetil]fenil]glicină (ON-1910Na), Volasertib, Selumetinib, Trametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluor-2-(2-fluor-4-iodofenilamino) benzamidă (PD-0325901), Bosutinib, Regorafenib, Afatinib, Idelalisib, Ceritinib, Dabrafenib și altele asemenea.

Pe lângă medicamentele menționate mai sus, asparaginaza, aceglatona, clorhidratul de procarbazină, sarea complexă protoporfirina-cobalt, hematoporfirina-sodiul mercuric, inhibitorul topoizomerazei I (de exemplu, irinotecan, topotecan, indotecan, Indimitecan), inhibitor al topoizomerazei II, factorul inductor de diferențiere (de ex., retinoid, vitamina D), alt inhibitor al angiogenezei (de exemplu, fumagilina, extract de rechin, inhibitor de COX-2), α -blocant (de exemplu, clorhidrat de tamsulosin), acid bisfosfonic (de exemplu, pamidronat, zoledronat), talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă, 5-azacitidină, decitabină, inhibitor de proteazom (de exemplu, bortezomib, carfilzomib, ixazomib), inhibitor NEDD8 (de exemplu, Pevonedistat), inhibitor UAE, inhibitor PARP (de exemplu, Olaparib, Niraparib, Veliparib, Rucaparib), anticorpi antitumorali cum ar fi anticorpul anti-CD20 (de exemplu, Rituximab, Obinutuzumab), anticorpul anti-CCR4 (de exemplu, Mogamulizumab) și altele asemenea, complexul de medicamente cu anticorpi (de exemplu, trastuzumab emtansine, brexiximab vedotin) și altele asemenea pot fi, de asemenea, utilizate ca medicament.

Prin combinarea compusului din prezenta invenție și a unui medicament concomitent, se pot obține efecte superioare cum ar fi (1) doza poate fi redusă în comparație cu administrarea unică a compusului prezentei invenții sau a unui medicament concomitent, (2) medicamentul care trebuie combinat cu compusul din prezenta invenție poate fi selectat în funcție de starea pacienților (caz ușor, caz sever și altele asemenea), (3) perioada de tratament poate fi setată mai lungă, (4) poate fi proiectat un efect de tratament susținut, (5) se poate obține un efect sinergic printr-o utilizare combinată a compusului prezentei invenții și a unui medicament concomitent și altele asemenea.

În cele ce urmează, compusul prezentei invenții și un medicament concomitent utilizate în combinație sunt denumite "agentul combinat al prezentei invenții".

Când se administrează agentul combinat al prezentei invenții, perioada de administrare nu este limitată și compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent pot fi administrate simultan sau pot fi administrate la un interval de timp unui subiect de administrare. Când este administrat la un interval de timp, intervalul variază în funcție de ingredientul eficient, forma de dozare și metoda de administrare și, de exemplu, când medicamentul concomitent este administrat mai întâi, o metodă în care compusul prezentei invenții este administrat în intervalul de timp de la 1 minut la 3 zile, de preferință de la 10 minute la 1 zi, mai preferabil de la 15 minute la 1 oră, după administrarea medicamentului concomitent este un exemplu. Când compusul din prezenta invenție este administrat mai întâi, o metodă în care medicamentul concomitent este administrat în intervalul de timp de la 1 minut la 1 zi, de preferință de la 10 minute la 6 ore, mai preferabil de la 15 minute la 1 oră după administrarea compusului prezentei invenții este un exemplu. Doza medicamentului concomitent poate fi determinată în funcție de doza utilizată clinic și poate fi selectată în mod adecvat în funcție de subiectul de administrare, calea de administrare, boală, combinație și altele asemenea.

Ca mod de administrare a compusului prezentei invenții și a medicamentului concomitent, pot fi menționate următoarele metode: (1) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt

formulate simultan pentru a da un singur preparat care este administrat. (2) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate simultan pe aceeași cale de administrare. (3) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate pe aceeași cale de administrare la timpi eșalonați. (4) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate simultan pe diferite căi de administrare. (5) Compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt formulate separat pentru a da două tipuri de preparate care sunt administrate prin diferite căi de administrare la timpi eșalonați (de exemplu, compusul prezentei invenții și medicamentul concomitent sunt administrate în această ordine, sau în ordine inversă) și altele asemenea.

Doza de medicament concomitent poate fi determinată în mod corespunzător pe baza dozei utilizate în situații clinice. Raportul de amestecare a compusului din prezenta invenție și a unui medicament concomitent poate fi determinat în mod adecvat în funcție de subiectul de administrare, calea de administrare, boala țintă, simptom, combinație și altele asemenea. De exemplu, atunci când subiectul administrării este un om, se pot utiliza 0,01 până la 100 părți în greutate dintr-un medicament concomitent per 1 parte în greutate din compusul prezentei invenții.

Mai mult, compusul prezentei invenții sau agentul combinat al prezentei invenții poate fi utilizat în combinație cu o terapie non-medicamentoasă. În mod specific, compusul din prezenta invenție sau agentul combinat al prezentei invenții poate fi combinat cu o terapie non-medicamentoasă, cum ar fi (1) chirurgie, (2) chimioterapie presurizată folosind angiotensină II și altele asemenea, (3) terapie genică, (4) terapie hipertermică, (5) crioterapie, (6) metoda de cauterizare cu laser, (7) radioterapie.

De exemplu, folosind compusul din prezenta invenție sau agentul combinat din prezenta invenție înainte sau după intervenția chirurgicală menționată anterior sau altele asemenea, sau înainte sau după un tratament care combină două sau trei tipuri dintre acestea, efecte cum ar fi prevenirea exprimării rezistenței, pot fi realizate prelungirea perioadei fără boală (supraviețuirea fără boală), suprimarea metastazei sau recidivei cancerului, prelungirea vieții și altele asemenea.

În plus, un tratament cu compusul din prezenta invenție sau agentul combinat al prezentei invenții și o terapie de susținere [(i) administrarea diferitelor antibiotice (de exemplu, β -lactame cum ar fi pansporina și altele asemenea, macrolide cum ar fi claritromicină și altele asemenea) pentru o combinație de boli infecțioase, (ii) administrarea de hiperalimentare intravenoasă, prepararea de aminoacizi, prepararea generală de vitamine pentru ameliorarea malnutriției, (iii) administrarea de morfină pentru ameliorarea durerii, (iv) administrarea de medicamente care ameliorează efectele secundare, cum ar fi greață, vărsături, anorexie, diaree, leucopenie, trombocitopenie, reducerea concentrației de hemoglobină, căderea părului, hepatopatie, renopatie, DIC, febră și altele asemenea și (v) administrarea de medicamente care suprimă rezistența cancerului la mai multe medicamente] pot fi de asemenea combinate.

[Exemplu]

Prezenta invenție este explicată în detaliu prin referire la următoarele exemple, exemple experimentale și exemple de formulare care nu limitează prezenta invenție și pot fi modificate fără a se îndepărta de scopul prezentei invenții.

"Temperatura camerei" din următoarele exemple indică intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 35°C. Raportul pentru un solvent amestecat este, dacă nu se specifică altfel, un raport de amestecare în volum și % înseamnă % în greutate dacă nu se specifică altfel.

Dacă nu este indicat în mod special, eluarea în cromatografie pe coloană din Exemple a fost realizată sub observație prin TLC (cromatografie în strat subțire). Pentru observarea TLC, 60F₂₅₄ fabricat de Merck a fost folosit ca placă TLC, iar solventul utilizat ca solvent de eluare pentru cromatografia pe coloană a fost folosit ca solvent de dezvoltare. Pentru detecție, în plus, a fost adoptat un detector UV. În cromatografia pe coloană cu silicagel, indicativul NH înseamnă utilizarea de silicagel legat de aminopropilsilan. În HPLC preparativă (cromatografie lichidă de înaltă performanță), indicativul C18 înseamnă utilizarea gelului de silice legat cu octadecil. Raportul prezentat pentru solvenții de eluare este, dacă nu se specifică altfel, un raport de amestecare în volum.

Pentru analiza ¹H s-au folosit software-ul RMN, ACD/SpecManager (nume comercial) și altele asemenea. Vârfurile foarte ușoare pentru protonii unei grupări hidroxi, ale unei grupări amino și altele asemenea nu sunt uneori descrise.

MS a fost măsurată prin LC/MS. Ca metodă de ionizare, a fost utilizată metoda ESI sau metoda APCI. Datele indică cele găsite. În general, se observă vârfuri de ioni moleculari; cu toate acestea, ele pot fi observate ca ion fragment. În cazul unei săruri, în general, se observă un vârf de ion molecular sau un vârf de ion fragment dintr-o formă liberă.

În următoarele exemple, sunt utilizate următoarele abrevieri.

mp.: punct de topire

MS: spectru de masă

M: concentrație molară

N: normalitate

CDCl₃: deuterocloroform

5 DMSO-d₆: deuterodimetil sulfoxid

¹H NMR: rezonanță magnetică nucleară a protonilor

L/C/MS: spectrometru de masă pentru cromatograf lichid

ESI: ionizare prin electrospray

APCI: ionizare chimică la presiune atmosferică

10 Pd₂(dba)₃: tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (0)

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

TFA: acid trifluoracetic

DIPEA: N,N-diizopropiletilamină

PdCl₂(dppf): dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II)

15 PdCl₂(Amphos)₂: diclorobis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)paladiu(II)

Pd(PPh₃)₄: tetrakis trifenilfosfinpaladiu (0)

DMA: N,N-dimetilacetamidă

DMF: N,N-dimetilformamidă

THF: tetrahidrofuran

20 DME: 1,2-dimetoxietan

MeOH: metanol

DMSO: dimetil sulfoxid

AcOH: acid acetic

NMP: N-metilpirolidonă

25 TEA: trietilamină

DMAP: 4-dimetilaminopiridină

Exemplul 199

3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree

30 **A) (trans-4-((4-bromfenil)amino)ciclohexil)carbamat de terț-butil**

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)carbamat de terț-butil (1,5 g), 1-brom-4-iodobenzen (1,98 g), XANTPHOS (0,486 g), 2-metilpropan-2-olat de sodiu (1,01 g) și toluenul (30 ml) a fost dezaerat și substituit cu argon. La amestec s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (0,385 g) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat sub atmosferă de argon la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru, iar solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (silicagel, acetat de etil/hexan și NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,16 g).

MS: [M+H]⁺ 369.1, 371.1.

40 **B) (trans-4-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil**

Un amestec de (trans-4-((4-bromfenil)amino)ciclohexil)carbamat de terț-butil (1,67 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol (1,411 g), carbonat de cesiu (2,95 g), DMF (30 ml) și apă (3 ml) a fost dezaerat și substituit cu argon. La amestec s-a adăugat PdCl₂(Amphos)₂ (0,304 g) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat sub atmosferă de argon la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,41 g).

MS: [M+H]⁺ 371.2.

50 **C) (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino) ciclohexil)carbamat de terț-butil**

La un amestec de tert-butil (trans-4-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamat (500 mg), TEA (0,563 mL) și THF (12 mL) s-a adăugat benzilizocianat (0,500 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și precipitatul a fost colectat prin filtrare. Solidul obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (610 mg).

MS: [M+H]⁺ 504,3.

D) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree

La un amestec de tert-butil (trans-4-((benzilcarbamoil) (4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbammat (610 mg) și THF (15 mL) s-a adăugat soluție de acetat de etil acid clorhidric 4 M (30,3 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (533 mg).

MS: $[M+H]^+$ 404.2.

E) 3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiopropil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree

Un amestec de clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree (207 mg), DIPEA (0,334 mL), 2-clor-4-((3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-5-carbonitril (100 mg) și DMF (5 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan), iar solidul

obținut a fost spălat cu acetat de etil/heptan și cristalizat pentru a da compusul din titlu (34,4 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 319

3-benzil-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)uree

A) (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)carbammat de tert-butil (14,53 ml), 5-brom-2-fluorpiridină (22,8 g), DIPEA (30,5 g) și NMP (250 ml) a fost agitat la 180°C timp de 4 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată apă la 0°C și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul obținut a fost colectat prin filtrare și cristalizat din acetat de etil/heptan pentru a da compusul din titlu (11,62 g). MS: $[M+H]^+$ 370,1.

B) (5-bromopiridin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbammat de 4-nitrofenil

Un amestec de (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil (50,96 g), DIPEA (73,3 g), carbonoclorurat de 4-nitrofenil (56,6 g) și THF (600 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost cristalizat din acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (62,26 g).

S: $[M+H-Boc]^+$ 435.1.

C) (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil

Un amestec de 4-nitrofenil (5-bromopiridin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbammat (66,54 g), 1-fenilmetanamină (40,4 g) și NMP (500 mL) a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Precipitatul obținut a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și cristalizat din acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (50,19 g).

MS: $[M+H]^+$ 503.2.

D) (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil (50,19 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (27,8 g), PdCl₂(dppf) aduct de diclorometan (4,15 g), soluție apoasă de carbonat de cesiu 2 M (100 mL) și DMF (500 mL) au fost agitate sub atmosferă de argon la 100°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și solidul obținut a fost cristalizat din acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (42,37 g).

MS: $[M+H]^+$ 505.3.

E) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree

La un amestec de tert-butil (trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat (42,37 g) și THF (700 mL) s-a adăugat soluție de acetat de etil acid clorhidric

4 M (70 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 9 ore. Precipitatul a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (40,23 g).

MS: $[M+H]^+$ 405.2.

F) 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (10,01 g), 2, 4-diclorpirimidin-5-carbonitril (4,34 g), DIPEA (8,8 g) și DMA (250 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (3,59 g).

MS: $[M+H]^+$ 542.2.

G) 3-benzil-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)uree

La un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (150 mg) și NMP (3 mL) au fost adăugate oxetan-3-amină (40,5 mg) și DIPEA (0,147 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la 60°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, metanol/acetat de etil) și cristalizat din acetat de etil/heptan pentru a da compusul din titlu (113 mg).

^1H RMN (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).

Exemplul 440

3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (100 mg), acid (5-(metilsulfonil)piridin-3-il)boronic (55,6 mg), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (12,41 mg), soluție apoasă de carbonat de cesiu 2 M (0,184 mL) și NMP (3 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (30 ml) și apă (20 ml) și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil). Reziduul a fost purificat prin HPLC (L-Columna 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (5 mM pe bază de acetat de amoniu)). La fracția obținută s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de magneziu anhidru, concentrat sub presiune redusă, cristalizat din DMSO și apă pentru a da compusul din titlu (30,3 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 469

3-benzil-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)uree

A) 3-benzil-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)piridin-2-il)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (168,7 mg), 3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (22,04 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (0,311 mL), DME (1,2 mL) și DMF (0,6 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Materialul insolubil a fost filtrat, iar filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (210 mg).

MS: $[M+H]^+$ 672.5.

B) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-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)piridin-2-il)uree (210 mg), soluție de metanol de acid clorhidric 2 M (0,469 mL) și metanol (3 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și solventul s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (43,2 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 482**3-benzil-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)uree**

Un amestec de clorhidrat de 3-metilazetidin-3-ol (22,91 mg), DIPEA (0,097 mL), 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (75 mg) și DMF (5 mL) au fost agitate la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (48 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (7H, s), 1,79 (3H, brs), 1,92 (1H, brs), 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).

Exemplul 483**3-benzil-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)uree****A) (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil**

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-bromfenil)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (2,5 g), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-onă (1,755 g), PdCl₂(dppf) aduct de clorură de metilen (0,406 g), carbonat de cesiu (3,24 g), apă (5 mL) și DMF (50 mL) au fost agitate sub atmosferă de argon la 90°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat saramură saturată și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,09 g).

MS: [M+H]⁺ 531.3.

B) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (2,09 g), 4 M soluție de acetat de etil de acid clorhidric (50 mL) și MeOH (90 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă, iar precipitatul a fost suspendat în acetat de etil și eter diizopropilic și colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (1,67 g).

MS: [M+H]⁺ 431.2.

C) 3-benzil-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)uree

Un amestec de clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree (107,1 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (58,4 mg), DIPEA (148 mg) și NMP (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/metanol) și cristalizat din etanol și hexan pentru a da compusul din titlu (17,1 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 485**3-benzil-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)uree**

A) 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de hidrură de sodiu (60% dispersie de ulei, 25,3 mg) și THF (8 mL) s-a adăugat oxetan-3-ol (46,8 mg) și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 10 min. La amestec s-a adăugat 2,4-diclorpirimidin-5-carbonitril (100 mg) la 0°C și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-au adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și acetat de etil, iar amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (58 mg).

MS: [M+H]⁺ 212.0.

B) 3-benzil-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)uree

Un amestec de clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (101 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitril (58 mg), DIPEA (0,14 mL) și DMF (5 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (59 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 495**3-benzil-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)uree****A) (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil**

La un amestec de (trans-4-aminociclohexil)carbamate de tert-butil (20 g) și 1-butanol (100 ml) s-au adăugat 2,5-dibrompirazină (26,6 g) și DIPEA (24,1 g) și amestecul a fost agitat, sub reflux peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (22,8 g).

MS: [M+H-tBu]⁺ 315.1.

B) (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (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), carbonat de cesiu (2 g), apă și dioxan (1:10) (10 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 110°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu anhidru și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (810 mg). MS: [M+H]⁺ 373.3.

C) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 4-nitrofenil

La o soluție de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (9 g) în THF (80 mL) s-au adăugat carbonoclorurat de 4-nitrofenil (7,3 g) și DIPEA (6,2 g) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (10,2 g).

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

D) (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 4-nitrofenil (10 g), 1-fenilmetanamină (12 g) și DMF (20 ml) au fost agitate la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (3,7 g).

MS: [M+H]⁺ 506.3.

E) trifluoracetat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (3,70 g), TFA (5 mL) și diclormetan (10 mL) au fost agitate la

temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (3,7 g).

MS: $[M+H]^+$ 406.4.

F) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 2-clor-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-5-carbonitril (45,6 mg), trifluoracetat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (80 mg), DIPEA (0,134 mL) și DMF (3 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (25 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 527

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

A) 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de 2,4-diclorpirimidin-5-carbonitril (2,36 g) și THF (50 ml) s-a adăugat oxetan-3-amină (0,991 g) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la 0°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (753,2 mg). MS: $[M+H]^+$ 211.0.

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

La un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (54,8 mg), clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree (104,3 mg) și NMP (2 mL) s-a adăugat DIPEA (153 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și s-a extras amestecul cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și cristalizat din etanol și hexan pentru a da compusul din titlu (37 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,06-1,20 (2H, m), 1,28-1,49 (2H, m), 1,69-1,97 (4H, m), 3,44 (1H, qd, 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).

Exemplul 530

3-benzil-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)uree

A) (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-bromfenil)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (6,2 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-onă (2,8 g), Pd(PPh₃)₄ (0.72 g), carbonat de potasiu (2,6 g), dioxan (40 ml) și apă (10 ml) au fost agitate sub atmosferă de azot la 100°C timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (diclormetan/metanol) pentru a da compusul din titlu (4,2 g).

MS: $[M+H]^+$ 531.1.

B) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)uree

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (4,2 g) și 4 M soluție de dioxan de acid clorhidric (30 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (3,1 g). MS: $[M+H]^+$ 431.3.

C) 3-benzil-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)uree

La un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (53,6 mg), clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)uree (111,2 mg) și NMP (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0,207 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la

temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) și cristalizat din acetat de etil și hexan.

5 Cristalul brut obținut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/metanol) și cristalizat din etanol și hexan pentru a da compusul din titlu (29,1 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 532

3-benzil-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)uree

A) (trans-4-((6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

15 Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)carbamate de tert-butil (20 g), 3,6-dibromopiridazină (26,6 g), DIPEA (24,1 g) și 1-butanol (100 mL) a fost agitat cu încălzire la reflux peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (26,4 g).

20 MS: [M+H]⁺ 371.1.

B) (6-bromopiridazin-3-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamate de 4-nitrofenil

25 La un amestec de (trans-4-((6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (20 g) și THF (100 mL) s-au adăugat 4-nitrofenil carbonoclorurat (13 g) și DIPEA (13,9 g) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (28,9 g).

MS: [M+H-tBu]⁺ 480.1.

C) (trans-4-((benzilcarbamoil)(6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

30 Un amestec de (6-bromopiridazin-3-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamate de 4-nitrofenil (28,9 g), 1-fenilmetanamină (6,9 g) și THF (100 mL) a fost agitat la 50°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (7,2 g).

35 MS: [M+H]⁺ 504.3.

D) (trans-4-((benzilcarbamoil)(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

40 Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (6-bromopiridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (343 mg), PdCl₂(dppf) (50 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (211 mg), carbonat de cesiu (443 mg), dioxan și apă (10:1) (10 ml) au fost agitate sub atmosferă de azot la 110°C peste noapte. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/eter de petrol) pentru a da compusul din titlu (220 mg).

MS: [M+H]⁺ 506.4.

E) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree

45 Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (2,8 g) și 4 M soluție de dioxan acid clorhidric (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (2,3 g).

50 MS: [M+H-tBu]⁺ 406.3.

F) 3-benzil-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)uree

55 La un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (49,6 mg), clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree (99 mg) și NMP (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0,195 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat

prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) și cristalizat din etanol și hexan pentru a da compusul din titlu (40,6 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 536

3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree

A) 2-(metilsulfanil)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitril

Un amestec de 4-clor-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitril (0,98 g), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,615 g), PdCl₂(Amphos)₂ (0,374 g), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (5,28 mL) și DME (13 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Materialul insolubil a fost filtrat, iar solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (0,9 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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-carbonitril

Un amestec de 2-(metilsulfanil)-4-(1-(tetrahidro-2H-pirazol-2-il)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitril (0,8 g), soluție apoasă de acid clorhidric 6 M (1,327 mL) și MeOH (10 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și solventul s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (0,33 g). MS: [M+H]⁺ 218.1.

C) 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de 2-(metilsulfanil)-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitril (49 mg) și acetonitril (5 mL) s-a adăugat diclorură de sulfură (152 mg) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (22,6 mg).

MS: [M+H]⁺ 240.0.

D) 3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)pirimidin-5-carbonitril (22,6 mg), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (41,4 mg), carbonat de potasiu (26 mg) și DMF (1 mL) a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (13 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 538

3-benzil-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)uree

Un amestec de clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree (40,7 mg), 2-clor-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-5-carbonitril (25 mg), DIPEA (0,08 mL) și DMF (3 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (23,8 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 539

3-benzil-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)uree

La un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (30,5 mg), trifluoracetat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (72,1 mg) și NMP (1,5 mL) s-a adăugat DIPEA (0,121 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (21,9 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).).

Exemplul 542

3-benzil-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)uree

A) 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree

Un amestec de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitril (0,368 g), clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree (0,85 g), DIPEA (1,243 g) și DMA (15 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (223,8 mg).

MS: [M+H]⁺ 543.2.

B) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree (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(Amphos)₂ (10.17 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (0,144 mL), DME (1 mL) și DMF (0,5 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Materialul insolubil a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (86 mg).

MS: [M+H]⁺ 673.3.

C) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-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)uree (86 mg) și TFA (1 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (27,8 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 552

3-benzil-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)uree

A) 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonitril (236 mg), trifluoracetat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (641,2 mg), DIPEA (1,078 ml) și DMA (10 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (192,9 mg).

MS: [M+H]⁺ 543.2.

B) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (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(Amphos)₂ (8.46 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (0,12 mL), THF (0,5 mL) și DMF (0,25 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. Materialul insolubil a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da

compusul din titlu (61,1 mg).

MS: [M-H]⁻ 671,3.

C) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 3-benzil-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)uree (61,1 mg) și TFA (1 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (9,4 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 553

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

A) (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil

Un amestec de acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (1,376 g), terț-butil (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate (3 g), PdCl₂ (Amphos)₂ (0.401 g), soluție apoasă de carbonat de cesiu 2 M (5,96 mL) și DMF (60 mL) au fost agitate la 80°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (2,62 g).

MS: [M+H]⁺ 533,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (2,12 g) și TFA (50 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (1,722 g).

MS: [M+H]⁺ 433,3.

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

Un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (35 mg), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (41,4 mg), DIPEA (0,067 mL) și NMP (3 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și HPLC (L-Columna 2 ODS, fază mobilă: apă/acetoneitril (5 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)). Frația obținută a fost concentrată sub presiune redusă și solidul obținut a fost tratat cu acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (18,2 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 566

3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octa-6-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

A) 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree

La un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (1,48 g), dicloroetan și terț-butanol (1:1) (15 ml) s-a adăugat soluție 1 M de clorură de zinc tetrahidrofuran (13,6 ml) sub atmosferă de azot la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră și clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (600 mg) și TEA (275 mg) au fost adăugate la aceeași temperatură.

Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu diclormetan. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC (L-Coloana 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (0,1% pe bază de acid trifluoracetic)) pentru a

da compusul din titlu (140 mg).

MS: $[M+H]^+$ 585.2.

B) 3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (60 mg), 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan (12,8 mg), DIPEA (40,1 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la 60°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (L-Coloana 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (0,1% pe bază de acid trifluoracetic)) pentru a da compusul din titlu (25,2 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 574

3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (55,0 mg), oxetan-3-amină (7,56 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la 60°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (L-Coloana 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (0,1% pe bază de acid trifluoracetic)) pentru a da compusul din titlu (21,6 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 575

3-benzil-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)uree

A) (trans-4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de tert-butil (trans-4-aminociclohexil)carbamate (28,3 g), 5-brom-2-cloropirimidină (25 g), DIPEA (56 mL) și 1-butanol (150 mL) a fost agitat la 110°C timp de 16 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. La reziduul s-au adăugat etanol (100 mL) și apă (100 mL) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat timp de 30 min. Solidul obținut a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă și 2-propanol pentru a da compusul din titlu (41,5 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 315.0.

B) (5-bromopirimidin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamate de 4-nitrofenil

La un amestec de (trans-4-((5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (9,17 g), DIPEA (17,25 mL) și THF (120 mL) s-a adăugat carbonoclorurat de 4-nitrofenil (15,96 g) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Materialul insolubil a fost filtrat, iar solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (13,02 g). MS: $[M+H-tBu]^+$ 480.0.

C) (trans-4-((benzilcarbamoyl)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (5-bromopirimidin-2-il)(trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamate de 4-nitrofenil (13,02 g) și NMP (150 mL) s-a adăugat 1-fenilmetanamină (7,8 g) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la 70°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și solidul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (8,1 g).

MS: $[M+H]^+$ 504.1.

D) (trans-4-((benzilcarbamoyl)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoyl)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (1,7 g), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (310 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,7 g), carbonat de sodiu 2 M soluție apoasă (3,37 mL) și DME (50 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 80°C timp de 6 ore. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,435 g).

MS: $[M+H]^+$ 506.3.

E) Clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)uree

La un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (112,5 mg) și THF (1 mL) s-a adăugat soluție de acetat de etil de acid clorhidric 4 M (3 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore și solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (92,3 mg). MS: $[M+H]^+$ 406.1.

F) 3-benzil-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)uree

La un amestec de 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (36,1 mg), clorhidrat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)uree (46,1 mg) și NMP (2 mL) s-a adăugat DIPEA (0,091 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore și s-a adăugat 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (17,1 mg). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil și etanol pentru a da compusul din titlu (31,7 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 577**3-benzil-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)uree****A) 4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitril**

Un amestec de 4-clor-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitril (966 mg), tert-butil 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilat (3,22 g), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (193.8 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (5,2 mL) și DME (30 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 80°C timp de 16 ore. Materialul insolubil a fost filtrat, soluție apoasă de acid clorhidric 1 M a fost adăugată la filtrat și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și tratat cu diizopropil eter pentru a da compusul din titlu (629,9 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,57 (3H, s), 2,60 (3H, s), 8,37 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 13,36 (1H, brs).

B) 2-clor-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de 4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carbonitril (164,5 mg) și acid acetic (10 mL) s-a adăugat diclorură de sulfură (0,288 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu diizopropil eter pentru a da compusul din titlu (103,9 mg).

MS: $[M+H]^+$ 220.1.

C) 3-benzil-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)uree

Un amestec de DIPEA (0,12 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (74 mg), 2-clor-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carbonitril (37,6 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (12,8 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 581**(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil****A) (5-bromopiridin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)carbamate de benzil**

La un amestec de (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (5,08 g) și THF (70 mL) s-au adăugat DIPEA (7,31 mL) și carbonoclorurat de benzil (3,09 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. S-au adăugat suplimentar DIPEA (7,31 mL) și carbonoclorurat de benzil (3,09 mL), iar amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 6 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras

cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (5,2 g).

MS: $[M+H]^+$ 504,2.

5 **B) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil**

Un amestec de (5-bromopiridin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)carbamate de benzil (5 g), acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (2,289 g), $PdCl_2(dppf)$ (0,725 g), carbonat de cesiu (6,46 g) și DMF (100 ml) au fost agitate la 110°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,83 g).

MS: $[M+H]^+$ 534,2.

15 **C) (trans-4-aminociclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil**

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil (200 mg) și TFA (4 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, iar solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (34 mg).

MS: $[M+H]^+$ 434,2.

20 **D) benzil (trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate**

Un amestec de DIPEA (0,055 ml), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil (34 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (18,17 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (7,2 mg).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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, brs), 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).

30 **Exemplul 582**

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

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil (3,48 g), 10% paladiu-carbon (1,5 g) și MeOH (400 mL) au fost agitate sub atmosferă de hidrogen la presiune normală la temperatura camerei timp de 1 oră. Catalizatorul a fost filtrat, iar filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (2,599 g).

MS: $[M+H]^+$ 400,3.

40 **B) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 4-nitrofenil**

La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (1,05 g), DIPEA (2 mL) și THF (25 mL) s-a adăugat carbonoclorurat de 4-nitrofenil (1,59 g) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. Materialul insolubil a fost filtrat și filtratul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (25acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,44 g).

MS: $[M+H]^+$ 565,3.

C) (trans-4-((2-fluorobenzil)carbamoil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 4-nitrofenil (185 mg), 1-(2)-fluorfenil)metanamină (123 mg) și NMP (10 ml) au fost agitate la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (180 mg).

MS: $[M+H]^+$ 551,1.

D) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-fluorbenzil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-((2-fluorobenzil)carbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (180 mg) și TFA (4 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp

de 3 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (60 mg).

MS: [M+H]⁺ 451.3.

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

Un amestec de DIPEA (0,093 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-fluorobenzil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (60 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (30,9 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (20,8 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 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-fenoxiacetamidă

A) trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(fenoxiacetil)amino)ciclohexil) carbamat de terț-butil

La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (500 mg), DIPEA (0,7 mL) și THF (10 mL) s-a adăugat clorură de fenoxiacetil (0,35 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (660 mg).

MS: [M+H]⁺ 534.3.

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

Într-un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(fenoxiacetil)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (655 mg) și acetonitril (3 mL) s-a adăugat TFA (1,5 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (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-fenoxiacetamidă

Un amestec de DIPEA (0,063 ml), N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamidă (39 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (20,84 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (14,7 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 588

3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

A) 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină

La un amestec de oxetan-3-ol (1,88 g) și THF (100 mL) s-a adăugat hidruură de sodiu (60% dispersie uleioasă, 1,133 g) la 0°C. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la 0°C timp de 30 de minute și a fost adăugat la un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (5,23 g) și THF (10 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (782,7 mg).

MS: [M+H]⁺ 255.0.

B) 3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de DIPEA (0,081 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (50 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (32,4 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (7,1 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 589

3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

A) 2-clor-N-(oxetan-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-4-amină

La un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (4,8 g), DIPEA (7,7 mL) și THF (100 mL) s-a adăugat oxetan-3-amină (1,552 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 7 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (2,3 g).

MS: [M+H]⁺ 254.0.

B) 3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de DIPEA (0,162 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (100 mg), 2-clor-N-(oxetan-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-4-amină (64,5 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (16,6 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 592

3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

A) 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)azepan-4-ol

La un amestec de clorhidrat de azepan-4-ol (680 mg), DIPEA (2,39 ml) și THF (30 ml) s-a adăugat un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (993 mg) și THF (10 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 2 zile. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (201,5 mg).

MS: [M+H]⁺ 296.2.

B) 3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de DIPEA (0,081 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (50 mg), 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)azepan-4-ol (37,6 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) și HPLC (L-Column 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (5 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (6 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 595

3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de DIPEA (0,07 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (50 mg), 2-clor-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitril (35 mg) și DMF (1 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu

saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (34,8 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 596

3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree

A) (trans-4-((benzilcarbamoil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-bromopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (2 g), acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (1,221 g), PdCl₂(dppf) (0,29 g), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (3,96 mL) și DME (20 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 80°C timp de 2 ore. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, a fost adăugată apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,86 g).

MS: [M+H]⁺ 534.3.

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

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (1,86 g) și TFA (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,26 g).

MS: [M+H]⁺ 434.2.

C) 2-clor-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de 2,4-diclorpirimidin-5-carbonitril (2,22 g), DIPEA (6,7 mL) și THF (30 mL) s-a adăugat un amestec de clorhidrat de azepan-4-ol (1,93 g) și DMF (10 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 40 min, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și diizopropil eter, iar cristallul a fost filtrat. Filtratul obținut a fost concentrat, iar reziduul a fost purificat prin HPLC (L-Column 2 ODS, fază mobilă: apă/acetoneitril (5 mM pe bază de acetat de amoniu)). Frația obținută s-a concentrat sub presiune redusă, s-a adăugat apă la reziduu și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată, uscat pe sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (971 mg).

MS: [M+H]⁺ 253.1.

D) 3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree

Un amestec de DIPEA (0,07 mL), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree (50 mg), 2-cloro-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitril (35 mg) și DMF (1 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil pentru a da compusul din titlu (71 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 599

(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil

Un amestec de DIPEA (0,081 mL), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de benzil (50 mg), 2-clor-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-5-carbonitril (32,1 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (29,1 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 600

(trans-4-((4-(3-fluor-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil

A) (1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-fluoroazetidin-3-il)metanol

La un amestec de (3-fluoroazetidin-3-il)metanol (500 mg), DIPEA (1,69 mL) și THF (30 mL) s-a adăugat un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (1,053 g) și acetonitril (30 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (371 mg).

MS: [M+H]⁺ 286,0.

B) (trans-4-((4-(3-fluor-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil

Un amestec de DIPEA (0,09 ml), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil (55,6 mg), (1-(2-clor-5)-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-fluoroazetidin-3-il)metanol (36,6 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (18 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 603

(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil

A) 2-clor-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

La un amestec de (3-fluoroazetidin-3-il)metanol (500 mg), DIPEA (1,69 mL) și THF (10 mL) s-a adăugat un amestec de 2,4-diclorpirimidin-5-carbonitril (845 mg) și acetonitril (30 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (187 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil

Un amestec de DIPEA (0,084 ml), (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de benzil (52 mg), 2-clor-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (29,1 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (24,5 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 605

3-benzil-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)uree

Un amestec de DIPEA (0,071 ml), 3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree (73,1 mg), 3-metiloxetan-3-amină (14,1 mg) și DMF (1 ml) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte și la 60°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (62,1 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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).

Exemplul 606

5 **3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree**

A) 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină

La un amestec de oxetan-3-ol (1,88 g) și THF (100 mL) s-a adăugat hidru de sodiu (60% dispersie uleioasă, 1,133 g) la 0°C. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de azot la 0°C timp de 30 de
10 minute și adăugat la un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (5,23 g) și THF (10 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat sub atmosferă de azot la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat soluție apoasă saturată de clorură de amoniu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin
15 cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (782,7 mg). MS: [M+H]⁺ 255.0.

B) 3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de DIPEA (0,161 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-
20 bipirimidin-2-il)uree (100 mg), 2-cloro-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (58,7 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (45,8 mg).

¹H RMN (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. (1H, m), 8,34-8,47 (1H, m), 8,95-9,05 (4H, m), 9,06-9,17 (1H, m).

Exemplul 608

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

30 A) (5-bromopirimidin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) carbamat de benzil

Un amestec de (5-bromopirimidin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)carbammat
de 4-nitrofenil (22,7 g), fenilmetanol (18,3 g), carbonat de potasiu (20,4 g) și DMF (80 mL) s-a agitat sub
atmosferă de azot la 90°C timp de 7 ore. Materialul insolubil a fost filtrat, apă a fost adăugată la filtrat și
amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat
pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin
35 cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și tratat cu eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (16,2 g).

MS: [M+H]⁺ 505.1.

40 B) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbammat de benzil

Un amestec de (5-bromopirimidin-2-il) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)carbammat
de benzil (8 g), acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (4,87 g), PdCl₂(dppf) (1,15 g), soluție apoasă de
carbonat de sodiu 2 M (30 mL) și DME (100 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 90°C timp de 2
ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, a fost adăugată apă și amestecul a fost
45 extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de
magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin
cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și tratat cu acetat de etil și eter diizopropilic
pentru a da compusul din titlu (5,47 g).

MS: [M+H]⁺ 535.1.

50 C) (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbammat de benzil

La un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-
il)carbammat de benzil (5,2 g) și acetanitril (10 ml) s-a adăugat TFA prin picurare (10 ml) la 0°C. Amestecul
de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și solventul a fost evaporat sub presiune redusă.
La reziduul s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat
55 de etil și THF. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu
anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe
coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (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)carbamat de benzil

Un amestec de DIPEA (0,07 ml), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamat de benzil (50 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-5-carbonitril (35 mg) și DMF (1 ml) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil pentru a da compusul din titlu (59,1 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 609**3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree**

Un amestec de DIPEA (0,162 ml), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamat de benzil (100 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-5-carbonitril (48,9 mg) și DMF (2 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (21,2 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 610**1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)uree****A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)((piridin-2-ilmetil)carbamoi)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil**

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 4-nitrofenil (720 mg), 1-(piridin-2-il)metanamină (414 mg) și NMP (15 ml) au fost agitate la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat saramură saturată și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, hexan/acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (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)uree

Un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)((piridin-2-ilmetil)carbamoi)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (681 mg) și TFA (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH, hexan/acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (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-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)uree

Un amestec de DIPEA (0,135 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)uree (84 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (52,4 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (75,4 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 611**(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamate de benzil**

Un amestec de DIPEA (0,07 ml), (trans-4-aminociclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamat de benzil (50 mg), 2-clor-4-(4-hidroxi-azepan-1-il)pirimidin-5-carbonitril (32 mg) și DMF (1 ml) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (29,2 mg).

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

Exemplul 612

3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((5-bromopirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil (1,5 g), acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (0,933 g), PdCl₂(dppf) (0,302 g), soluție apoasă de carbonat de cesiu 2 M (5,05 mL) și DME (20 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 90°C timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil și THF. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,41 g).

MS: [M+H]⁺ 401.2.

B) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 4-nitrofenil

Un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil (500 mg), carbonoclorurat de 4-nitrofenil (755 mg), DIPEA (1,308 mL) și THF (50 mL) au fost agitate la 70°C timp de 5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (412 mg).

MS: [M+H]⁺ 566.2.

C) (trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 4-nitrofenil (420 mg), 1-fenilmetanamină (0,244 mL) și NMP (10 mL) a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (340 mg).

MS: [M+H]⁺ 534.3.

D) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil (340 mg) și TFA (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore, iar solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (220 mg).

MS: [M+H]⁺ 434.2.

E) 3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree

Un amestec de DIPEA (0,101 ml), 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (50 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (32,3 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (10 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 614

3-benzil-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)uree

A) 2-clor-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril

Un amestec de 2,4-diclorpirimidin-5-carbonitril (0,54 g), clorhidrat de 3-metilazetidin-3-ol (0,422 g), DIPEA (1,084 mL) și THF (10 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (0,32 g).

MS: $[M+H]^+$ 225.1.

B) 3-benzil-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)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree (64,4 mg), 2-clor-4-(3)-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (36,7 mg), DIPEA (0,13 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (41,1 mg).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 617**3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree****A) 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol**

La un amestec de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (843 mg), DIPEA (2,5 mL), DMF (5 mL) și THF (5 mL) s-a adăugat clorhidrat de 3-metilazetidin-3-ol (480 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (722 mg).

MS: $[M+H]^+$ 268.1.

B) 3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (48,4 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol (32,9 mg), DIPEA (0,097 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (14,8 mg).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 618**3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree**

Un amestec de trifluoracetat de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (60,5 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (32,6 mg), DIPEA (0,102 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (18,1 mg).

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 619**(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamat de benzil**

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil) (2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamat de benzil (80 mg), 2-clor-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (50 mg), DIPEA (0,15 mL) și DMF (1,5 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil pentru a da compusul din titlu (96 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,46 (5H, m), 1,67 (2H, brs), 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).

Exemplul 620

3-benzil-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)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (66,3 mg), 2-clor-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (37,8 mg), DIPEA (0,134 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (65,5 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 623

N-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamidă

Un amestec de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamidă (50 mg), 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol (37 mg), DIPEA (0,1 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (21,1 mg).

¹H RMN (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, brs), 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, brs).

Exemplul 625

3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (60 mg), 1-(2-cloro-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol (37,1 mg), DIPEA (71,7 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) și HPLC (L-Columna 2 ODS, fază mobilă: apă/acetanitril (5 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (11,5 mg).

¹H RMN (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, brs), 8,90 (1H, brs), 9,05 (2H, s).

Exemplul 626

3-benzil-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)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (60 mg), 2-clor-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-5-carbonitril (31,2 mg), DIPEA (71,7 mg) și DMF (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (13,53 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 627

5 N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamidă

Un amestec de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamidă (100 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (70,5 mg), DIPEA (0,2 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (84,9 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 628

20 (trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetid-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil

A) (trans-4-aminociclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil

La un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil (655 mg) și acetonitril (3 mL) s-a adăugat TFA (1,5 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/metanol) și cristalizat din acetat de etil și diizopropil eter pentru a da compusul din titlu (487 mg).

MS: [M+H]⁺ 435.2.

30 B) (trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetid-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il) amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil (100 mg), 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetid-3-ol (73,9 mg), DIPEA (0,2 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (86,6 mg).

¹H RMN (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, brs), 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).

Exemplul 629

45 (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de piridin-2-ilmetil

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de piridin-2-ilmetil (100 mg), 2-clor-4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidină (70,3 mg), DIPEA (0,2 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 4 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și cristalizat din acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (122 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 630

1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetid-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)uree (114 mg), 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol (84,2 mg), DIPEA (0,183 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (77 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,33-1,44 (5H, m), 1,46-1,63 (2H, m), 1,84 (3H, brs), 1,89-2,02 (1H, m), 3,40-3,67 (1H, m), 3,93 (4H, s), 3,99 (3H, s), 4,23 (1H, brs), 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, brs), 8,45 (1H, d, J = 4,76 Hz), 8,93 (1H, brs), 9,06 (2H, s).

Exemplul 631

1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)uree

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil

Un amestec de (1R)-1-feniletanamină (455 mg), (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat de 4-nitrofenil (706 mg) și NMP (25 mL) au fost agitate la 70°C timp de 18 ore și la 100°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (617 mg).

MS: [M+H]⁺ 547,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)uree

Un amestec de TFA (5 mL) și (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil (617 mg) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH, acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (480 mg).

MS: [M+H]⁺ 447,2.

C) 1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)uree (116 mg), 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-ol (76 mg), DIPEA (0,181 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C pentru 18 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH, acetat de etil/hexan) și HPLC (apă/acetoneitril (5 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (60,3 mg).

¹H RMN (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, brs), 4,91 (1H, t, J = 7,55 Hz), 5,62 (1H, brs), 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).

Exemplul 633

1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)uree

A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil

Un amestec de (1S)-1-feniletanamină (455 mg), (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat de 4-nitrofenil (706 mg) și NMP (25 mL) au fost agitate la 70°C timp de 18 ore și la 100°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (617 mg).

MS: [M+H]⁺ 547,3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)uree

Un amestec de TFA (5 mL) și (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat de tert-butil (617 mg) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH, acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (484 mg).

MS: [M+H]⁺ 447,2.

C) 1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)uree (118 mg) 1-(2-clor-5-(trifluormetil)pirimidin-4-il)-3-metilazetid-3-ol (78 mg), DIPEA (0,185 mL) și DMF (2 mL) s-au agitat la temperatura camerei timp de 18 HR. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) și HPLC (L-Column 2 ODS, fază mobilă: apă/acetonitril (5 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (50,3 mg).

¹H RMN (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, brs), 4,86-4,96 (1H, m), 5,62 (1H, brs), 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).

Exemplul 693

1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree A) (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((5-bromopiridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (5,0 g), acid (2-metoxipirimidin-5-il)boronic (2,5 g), PdCl₂(dppf) (0,494 g), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (13,5 mL) și DME (52 mL) au fost agitate cu încălzire la reflux sub atmosferă de azot timp de 2,5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat cu izopropanol/acetat de etil pentru a da compusul din titlu (3,23 g).

MS: [M+H]⁺ 400.2.

B) (trans-4-(3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamate de tert-butil (1,36 g), trifosgen (505 mg), DIPEA (1,3 g) și THF (25 mL) a fost agitat la 70°C timp de 30 min. La amestecul de reacție s-a adăugat 2,2-difluoretan-1-amină (1,4 g) și amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,42 g).

MS: [M+H]⁺ 507.3.

C) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-(3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (1,429 g) și TFA (4,3 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (1,07 g).

MS: [M+H]⁺ 407.3.

D) 4-clor-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină

La o soluție de 2,4-diclor-5-(trifluormetil)pirimidină (7,52 g) în THF (110 mL) s-a adăugat prin picurare 2 M clorură de zinc · soluție de 2-metiltetrahidrofuran (20,8 mL) la 0°C și amestecul a fost agitat în timp ce se lasă să revină la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestecul de reacție a fost adăugat metantioilat de sodiu (2,7 g) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestecul de reacție a fost adăugat acid clorhidric 2M la 0°C și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (5,25 g).

MS: [M+H]⁺ 229.0.

E) 2-(metiltio)-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 4-clor-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină (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(Amphos)₂ (1,6 g), carbonat de sodiu 3 M (21 mL) și DME (84 mL) au fost agitate sub atmosferă de azot la 100°C timp de 1,5 ore. Amestecul a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (8,6 g).

¹H RMN (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-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 2-(metiltio)-4-(1-(tetrahydro-2H-pirazol-2-il)-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (7,03 g), 6 M soluție apoasă de acid clorhidric (10 ml) și MeOH (70 ml) au fost agitate la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 de minute și solidul precipitat a fost colectat prin filtrare și spălat cu metanol rece pentru a da compusul din titlu (4,55 g).

MS: $[M+H]^+$ 261.1.

G) 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină

La o soluție de 2-(metiltio)-4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (5,24 g) în acetonitril (150 ml) s-a adăugat clorură de sulfură (8,1 ml) la 0°C, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (4,3 g).

MS: $[M+H]^+$ 283.0.

H) 2-clor-4-(4-clor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (1,00 g), 3,4-dihidro-2H-piran (0,48 mL), TFA (0,27 ml) și toluen (20 ml) au fost agitate la 80°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,295 g).

MS: $[M+H]^+$ 367.0.

I) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree (70 mg), 2-clor-4-(4-clor-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (97 mg), DIPEA (0,15 mL) și acetonitril (2 ml) a fost agitat la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (2 mL) și s-a adăugat soluție apoasă de acid clorhidric 6 M (0,20 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și tratat cu acetat de etil și hexan pentru a da compusul din titlu (59 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 729**1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree****A) (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil**

La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (1,6 g) și DIPEA (2,1 mL) în THF (50 mL) s-a adăugat trifosgen (594 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (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-trifluoretil)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (100 mg), 2,2,2-trifluoretan-1-amină (64 mg), TEA (0,091 ml) și THF (2 ml) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost

evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (112 mg). MS: $[M+H]^+$ 525.3.

C) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree

(trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (100 mg) a fost dizolvat în TFA (1 mL) la temperatura camerei. După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetonitril (3 mL) și s-au adăugat 2-clor-4-(4-clor-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (108 mg) și DIPEA (0,33 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (2 mL) și s-a adăugat soluție apoasă de acid clorhidric 6 M (0,20 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și tratat cu acetat de etil și hexan pentru a da compusul din titlu (55 mg).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 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).

Exemplul 740

1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree A) (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (3,0 g) și DIPEA (2,9 g) în THF (50 mL) s-a adăugat trifosgen (1,1 g) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-au adăugat DIPEA (2,9 g) și trifosgen (778 mg), iar amestecul a fost agitat la 75°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă cu gheață, s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,1 g).

MS: $[M+H-tBu]^+$ 407.2.

B) (trans-4-(3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (400 mg) și clorhidrat de 2,2-difluorpropan-1-amină (182 mg) în THF (5 mL) s-a adăugat DIPEA (391 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 75°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă și solidul obținut a fost spălat cu diizopropil eter pentru a da compusul din titlu (370 mg).

MS: $[M+H]^+$ 522.3.

C) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-(3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (388 mg) și TFA (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄, acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (300 mg).

MS: $[M+H]^+$ 422.3.

D) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

La o soluție de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (50 mg) și 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (50 mg) în DMF (2,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,06 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC (YMCTriartC18, fază mobilă: apă/acetonitril (10 mM pe bază de bicarbonat de amoniu) pentru a da compusul din titlu (22 mg).

¹H RMN (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, br d, J = 4,2 Hz).

5 Exemplul 742

1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

A) (trans-4-(3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de terț-butil

10 La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (50 mg) și clorhidrat de (1-fluorociclopropil) metanamină (16 mg) în THF (2,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,056 mL) la temperatura camerei, iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (48 mg).
MS: [M+H]⁺ 516,3.

B) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

20 (trans-4-(3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de terț-butil (48 mg) a fost dizolvat în TFA (3,0 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat la presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în DMF (3,0 mL) și 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil) pirimidină (40 mg) și DIPEA (0,32 mL) au fost adăugate la temperatura camerei.
25 Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) și HPLC (YMCTriartC18, fază mobilă: apă/acetoneitril (10 mM pe bază de bicarbonat de amoniu) pentru a da compusul din titlu (12 mg).

30 ¹H RMN (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, br s).

35 Exemplul 743

1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree

A) (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

40 La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (394 mg) și DIPEA (385 mg) în THF (5,0 mL) s-a adăugat clorhidrat de 2,2,2-trifluoretan-1-amină (184 mg) la temperatura camerei, iar amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă cu gheață și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Solidul precipitat a fost colectat prin filtrare și solidul obținut a fost spălat cu eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (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-trifluoretil)uree

50 Un amestec de (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (388 mg) și TFA (4,0 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (320 mg).

MS: [M+H]⁺ 426,2.

55 C) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree (40 mg) 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil) pirimidină (40 mg), DIPEA (0,03 mL) și DMF (1 mL) au fost agitate la 70°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub

presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (12 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35-1,63 (4H, m), 1,77-2,06 (4H, m), 3,65 (1H, br s), 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, br s).

Exemplul 744

1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree A) (trans-4-(3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (400 mg) și 2,2-difluoretan-1-amină (112 mg) în THF (5,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,223 mg) la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost agitat la 75°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Solidul precipitat a fost colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (392 mg).

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-(3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (388 mg) și TFA (4,7 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (311 mg).

MS: [M+H]⁺ 408,2.

C) 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

La o soluție de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (100 mg) și 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (139 mg) în DMF (2,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,13 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (YMCTriartC18, fază mobilă:

apă/acetanitril (10 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (33 mg).

¹H RMN (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, br s).

Exemplul 764

1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il) uree

A) (trans-4-((clorcarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino) ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino) ciclohexil)carbamate de tert-butil (1,8 g) și DIPEA (1,9 g) în THF (40 mL) s-a adăugat trifosgen (717 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă cu gheață, s-a adăugat soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (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) carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (300 mg) și DIPEA (356 mg) în THF (5,0 mL) s-a adăugat clorhidrat de etaneamină (79 mg) la temperatura camerei, iar amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și acetat de etil la temperatura camerei și solidul precipitat s-a colectat prin filtrare pentru a da compusul din titlu (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)uree

Un amestec de (trans-4-(3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (294 mg) și TFA (4,0 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (214 mg).

MS: [M+H]⁺ 344.2.

D) 1-(difluormetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

Un amestec de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5 g), 2-clor-2,2-difluoracetat de sodiu (4,71 g) 18-coronă-6 (1,36 g) și acetonitril (120 ml) au fost agitate la 80°C peste

noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost adăugat în apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu diizopropil eter/hexan pentru a da compusul din titlu (2,2 g).

¹H RMN (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-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 4-clor-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină (1,5 g), 1-(difluormetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,76 g), PdCl₂ (Amphos)₂ (465 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2M (6,6 mL) și DME (30 mL) au fost agitate sub atmosferă de argon la 100°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (1,51 g).

MS: [M+H]⁺ 311.0.

F) 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină (1 g), acid m-clorperbenzoic (1,99 g) și acetat de etil (30 mL) s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (825 mg).

MS: [M+H]⁺ 343.0.

G) 1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il) uree

Un amestec de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree (141 mg), 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluormetil)pirimidină (155 mg), DIPEA (0,21 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (silicagel, acetat de etil/hexan și NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (80 mg).

¹H RMN (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, br s), 3,92 (3H, s), 4,21 (1H, br s), 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).

Exemplul 766

(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil

A) (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil (300 mg), 2,2-difluoretan-1-ol (160 mg) și DIPEA (0,34 mL) în THF (4,0 mL) s-a adăugat DMAP (95 mg) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 60°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil (308 mg). (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamatul de 2,2-difluoretil (308 mg) a fost dizolvat în TFA (3,0 mL), iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (212 mg).

MS: [M+H]⁺ 409.2.

B) 4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină

Un amestec de 4-clor-2-(metiltio)-5-(trifluormetil)pirimidină (1,0 g), 3-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (1,3 g), PdCl₂ (Amphos)₂ (310 mg), soluție apoasă de carbonat de sodiu 2 M (4,4 mL) și DME (10 mL) au fost agitate sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 1 oră. O reacție similară s-a repetat de 6 ori, la amestecul de reacție combinat s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (7,1 g).

MS: [M+H]⁺ 350.0.

C) 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină

La o soluție de 4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-2-(metiltio)-5-(trifluormetil) pirimidină (7,1 g) în acetat de etil (200 ml) s-a adăugat acid m-clorperbenzoic (11,0 g) la 0°C. După agitare la temperatura camerei timp de 5 ore, solventul de reacție a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (5,7 g).

MS: [M+H]⁺ 382.0.

D) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil

La o soluție de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil (81 mg) și 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (76 mg) în DMF (1,0 ml) s-a adăugat DIPEA (0,1 ml) la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 3 HR. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan și silicagel, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (64 mg).

¹H RMN (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, br d, 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).

Exemplul 767**(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil****A) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil**

Un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat de tert-butil (200 mg), 2-(dimetilamino)etanol (0,22 mL), DMAP (63,3 mg), TEA (0,18 mL) și THF (5 mL) au fost agitate la 70°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (142 mg).

MS: [M+H]⁺ 516.4.

B) (trans-4-aminociclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil (142 mg) și TFA (2 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₃, metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu (105 mg).

MS: [M+H]⁺ 416.2.

C) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil

La o soluție de (trans-4-aminociclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil (41 mg) și 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil) piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (38 mg) în DMF (2,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,05 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (26 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 798

N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă

A) (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamido)ciclohexil) carbat de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino) ciclohexil)carbat de tert-butil (1 g), DMAP (275 mg) și DMA (30 ml) s-a adăugat încet clorură de butiril (1,3 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 4 ore și la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (214 mg).

MS: [M+H]⁺ 471.3.

B) N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamidă

Un amestec de (trans-4-(1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbat de tert-butil (214 mg) și TFA (2 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₃, metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu (144 mg).

C) N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă

Un amestec de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butilamidă (144 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (163 mg), DIPEA (0,2 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan și NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (66 mg).

¹H RMN (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, br s), 3,98-4,07 (3H, m), 4,43 (1H, br s), 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).

Exemplul 799

3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

A) (trans-4-(3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil) carbat de tert-butil
Un amestec de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbat de tert-butil (300 mg) și soluție 2 M de etilamină THF (2,6 mL) s-a agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost spălat cu acetat de etil/hexan pentru a da compusul din titlu (237 mg).

MS: [M+H]⁺ 472.3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-(3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbat de tert-butil (237 mg) și TFA (2 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₃, metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu (158 mg).

MS: [M+H]⁺ 372.2.

C) 3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

La o soluție de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (44 mg) și 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (50 mg) în DMF (1,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,04 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (29 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, q, 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).

5 Exemplul 804

1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree A) (trans-4-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (200 mg) și 1-amino-2-metilpropan-2-ol (46 mg) în THF (5,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,23 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (221 mg).

MS: [M+H]⁺ 516.3.

B) 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

Un amestec de (trans-4-(3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)ureido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (221 mg) și TFA (3 mL) au fost agitate la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă și distilat azeotropic cu toluen. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (171 mg).

MS: [M+H]⁺ 416.3.

C) 1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree

La o soluție de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree (85 mg) și 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluormetil)pirimidină (70 mg) în DMF (1,0 mL) s-a adăugat DIPEA (0,11 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (66 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (6H, s), 1,35-1,54 (2H, m), 1,59-2,05 (6H, m), 3,06 (2H, br d, 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).

40 Exemplul 820

(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2,2-difluoretil

A) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2,2-difluoretil

Un amestec de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (300 mg), DMAP (93 mg), DIPEA (268 mg) și 2,2-difluoretan-1-ol (1,5 ml) au fost agitate la 70°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (320 mg).

MS: [M+H-tBu+H]⁺ 425.2.

B) (trans-4-aminociclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2,2-difluoretil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2,2-difluoretil (320 mg) și TFA (4,08 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (244 mg). MS: [M+H]⁺ 381.2.

C) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2,2-difluoretil

Un amestec de (trans-4-aminociclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat de 2,2-difluoretil (30 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (30 mg), DIPEA (0,69 mL) și acetonitril (2 mL) au fost agitate la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) și tratat cu acetat de etil și hexan pentru a da compusul din titlu (23 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,72 (4H, m), 1,82-2,07 (4H, m), 3,34-3,41 (3H, m), 3,57-3,81 (1H, m), 3,86-3,98 (3H, m), 4,00-4,18 (1H, m), 4,24-4,45 (2H, m), 5,96-6,43 (1H, m), 8,04-8,16 (1H, m), 8,21-8,56 (4H, m), 8,67-8,78 (1H, m), 8,81-8,93 (1H, m), 8,97-9,05 (1H, m), 9,17-9,24 (1H, m).

Exemplul 826

4,4-difluor-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă

A) (trans-4-(4,4-difluor-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de acid 4,4-difluorbutanoic (1,35 g), clorură de oxalil (1,4 mL), DMF (0,01 mL) și dietil eter (20 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da clorură de 4,4-difluorbutanoil (1,43 g). Un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (400 mg), clorură de 4,4-difluorbutanoil (712 mg) DMAP (122 mg) și DMA (10 mL) au fost agitate la 70°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (80 mg).

MS: [M+Na]⁺ 529.3.

B) 4,4-difluor-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă

Un amestec de (trans-4-(4,4-difluor-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (80 mg) și TFA (1 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Un amestec de reziduul, 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (78 mg), DIPEA (0,08 mL) și DMF (1 mL) a fost s-a agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (3,8 mg).

¹H RMN (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, br s), 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).

Exemplul 827

2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă

A) (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamate de tert-butil

La un amestec de acid 2-etoxiacetic (1,82 mL), DMF (0,01 mL) și dietil eter (20 mL) s-a adăugat încet clorură de oxalil (2,5 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a da clorură de 2-etoxiacetil (2,4 g). La un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (600 mg), DMAP (183 mg) și DMA (15 mL) s-a adăugat clorură de 2-etoxiacetil (918 mg) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (99 mg).

MS: [M+Na]⁺ 509.3.

B) 2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă

Un amestec de (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (99 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (101 mg), DIPEA (0,11 mL) și DMF (1 mL) a fost agitat la 70°C timp de 3 ore.

Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (6 mg).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (3H, td, J = 7,0, 4,2 Hz), 1,32-1,55 (4H, m), 1,91 (4H, br d, 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, br s), 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).

Exemplul 831

2-etoxi-N-((trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă

A) (trans-4-(2-etoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamido) ciclohexil)carbamate de tert-butil

Un amestec de acid 2-etoxiacetic (0,30 ml), trifosgen (319 mg), DMF (0,01 ml) și THF (3 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la cel mult jumătate din volum sub presiune redusă și adăugat la o soluție de (trans-4-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (300 mg) în piridină (3 ml). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) și cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (117 mg). MS: [M+H]⁺ 459,3.

B) 2-etoxi-N-((trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă

(trans-4-(2-etoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamido)ciclohexil) carbamate de tert-butil (50 mg) a fost dizolvat în TFA (1 ml) la temperatura camerei. După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în THF (2 mL), s-a adăugat 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (50 mg) și DIPEA (0,19 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) și tratat cu acetat de etil și hexan pentru a da compusul din titlu (43 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 836

(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil

A) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil

La un amestec de (trans-4-((clorocarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (100 mg), DIPEA (0,08 mL) și 2-metilpropan -1,2-diol (97 mg) în THF (2 mL) s-a adăugat DMAP (26 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (91 mg).

MS: [M+H]⁺ 517,3.

B) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil (91 mg) și TFA (3,0 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost distilat azeotropic cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în DMF (1,0 ml) și 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (67 mg) și DIPEA (0,31 ml) au fost adăugate la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat,

spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan/metanol) pentru a da compusul din titlu (53 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 838

(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-hidroxi-2-metilpropil

A) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat de 2-hidroxi-2-metilpropil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (150 mg), DIPEA (0,12 mL) și 2-metilpropan-1,2-diol (93 mg) în THF (2 mL) s-a adăugat DMAP (42 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 2 zile. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/metanol) pentru a da compusul din titlu (157 mg).

MS: [M+H]⁺ 489,3.

B) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil

Un amestec de (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil (82 mg) și TFA (3,0 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost distilat azeotropic cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în DMF (1,0 mL), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (64 mg) și s-a adăugat DIPEA (0,29 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (42 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 841

(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil

(Trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate de 2-hidroxi-2-metilpropil (91 mg) a fost dizolvat în TFA (3,0 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost distilat azeotropic cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în DMF (1,0 mL) și s-au adăugat 2-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (100 mg) și DIPEA (0,31 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin HPLC (YMCTriartC18, fază mobilă: apă/acetonitril (10 mM pe bază de bicarbonat de amoniu)) pentru a da compusul din titlu (17 mg). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,01 (6H, s), 1,33-1,54 (2H, m), 1,55-1,78 (2H, m), 1,85 (4H, br d, 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).

Exemplul 848

(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 2-(dimetilamino)etil

A) (trans-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 2-(dimetilamino)etil

La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de tert-butil (100 mg), DIPEA (0,08 mL), 2-(dimetilamino)etan-1-ol (96 mg) și THF (3 mL) s-a adăugat DMAP (26 mg) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 70°C peste

noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (61 mg).

5 MS: [M+H]⁺ 515.4.

B) (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat de 2-(dimetilamino)etil

(Trans-4-((terț-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate de 2-(dimetilamino)etil (60 mg) a fost dizolvat în TFA (1 mL) la temperatura camerei. După agitare la temperatura camerei timp de 30 min, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în THF (2 mL) și 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (53 mg) și DIPEA (0,20 mL) au fost adăugate la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan/metanol) și tratat cu acetat de etil și eter diizopropilic pentru a da compusul din titlu (35 mg).

¹H RMN (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).

Exemplul 849

1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree

25 La un amestec de (trans-4-((clorcarbonil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate de terț-butil (100 mg) și 1-amino-2-metilpropan-2-ol (23 mg) în THF (3,0 mL) -a adăugat DIPEA (0,075 mL) la temperatura camerei, iar amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție a fost adăugată soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în TFA (3,0 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. Solventul amestecului de reacție a fost evaporat sub presiune redusă, iar reziduul a fost distilat azeotropic cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în DMF (1,0 mL) și 4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-2-(metilsulfonil)-5-(trifluormetil)pirimidină (74 mg) și DIPEA (0,38 mL) s-au adăugat la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 3 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat apă la temperatura camerei și amestecul s-a extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură saturată și uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (NH₄ acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (51 mg).

40 ¹H RMN (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, br d, 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).

Exemplul 858

N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamidă

A) (trans-4-(N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamido)ciclohexil) carbamat de tert-butil

50 Un amestec de (trans-4-((5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil) carbamat de tert-butil (1 g), DMAP (306 mg), clorură de butiril (1,25 mL) și DMA (15 mL) au fost agitate la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel (acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (400 mg).

55 MS: [M+H]⁺ 470.3.

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

Un amestec de (trans-4-(N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamido)ciclohexil)carbamate de tert-butil (149 mg) și TFA (2 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe

coloană cu silicagel (NH₄, metanol/acetat de etil) pentru a da compusul din titlu (111 mg). MS: [M+H]⁺ 370.2.

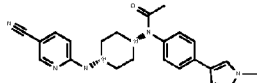
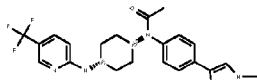
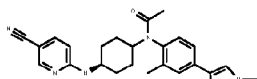
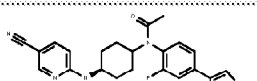
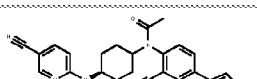
C) N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butanamidă

Un amestec de N-(trans-4-aminociclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)butilamidă (111 mg), 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (172 mg), DIPEA (0,16 mL) și DMF (2 mL) au fost agitate la 70°C timp de 3 ore. S-au adăugat 2-(metilsulfonil)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidină (92 mg) și DIPEA (0,16 mL), iar amestecul a fost agitat la 70°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat la apă la temperatura camerei și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, spălat cu apă și saramură saturată și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost evaporat la presiune redusă, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (acetat de etil/hexan și NH₃, acetat de etil/hexan) pentru a da compusul din titlu (47,6 mg).

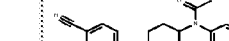
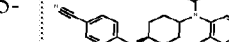
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,70-0,81 (3H, m), 1,21-1,56 (6H, m), 1,78-2,02 (6H, m), 3,34-3,40 (3H, m), 3,63 (1H, br d, J = 2,6 Hz), 3,96-4,01 (3H, m), 4,41 (1H, br d, J = 3,4 Hz), 7,42-7,54 (1H, m), 8,21-8,36 (2H, m), 8,36-8,48 (1H, m), 8,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,89-9,02 (2H, m), 9,03-9,11 (2H, m), 9,16-9,23 (1H, m).

Compușii de exemplu sunt prezentați în tabelele următoare. În tabele, MS arată valorile măsurate. Compușii din exemplele 1 - 19, 21 - 187, 191 - 198, 200 - 318, 320 - 439, 441 - 468, 470 - 481, 486 - 494, 496 - 526, 320 - 526, 320 - 439, 320 - 439 537, 540, 541, 543 - 551, 554 - 565, 567 - 573, 576, 578 - 580, 583 - 586, 590, 591, 593, 594, 597, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6 3, 615, 616, 621, 622, 624, 632, 634 - 692, 694 - 728, 730 - 739, 741, 745 - 763, 765, 768 - 797, 800 - 8, 8 - 8, 8 - 8, 8 - 8 8 - 830, 832 - 835, 837, 839, 840, 842 - 847, 850 - 857 și Exemplele de referință 1 - 10 din următoarele tabele au fost produse conform metodelor prezentate în exemplele menționate mai sus sau o metodă analogă acestora.

[Tabelul 1-1]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
1	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			413,1
2	N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			458,2
3	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			429,3
4	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-fluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			433,1
5	N-(2-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			440,2

[Tabelul 1-2]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
6	N-(3-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			440,2
7	N-(2-clor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			449,1
8	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamidă			429,2

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
9	N-(3-clor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			449,1
10	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metil-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanamidă			443,3

[Tabelul 1-3]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
11	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			429,2
12	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-fluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			433,1
13	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)benzamidă			477,3
14	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			445,2
15	(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamat de benzil			507,3

[Tabelul 1-4]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
16	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamidă			485,3
17	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			506,2
18	(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamat de metil			431,1
19	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			444,3
21	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3-furil)fenil)uree			492,3

[Tabelul 1-5]

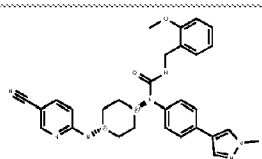
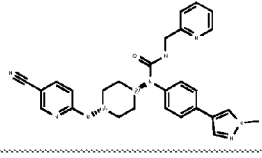
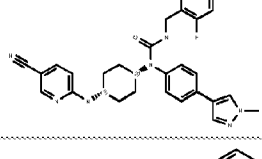
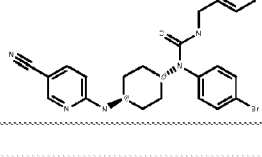
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
22	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluormetil)fenil)acetamidă			483,2
23	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			445,2
24	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(3-fluor-4-(1-metil-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-diclor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamidă			483,1

[Tabelul 1-6]

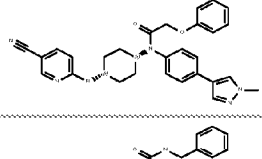
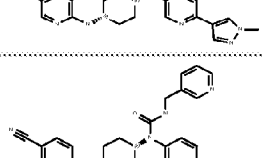
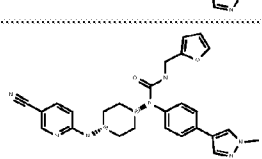
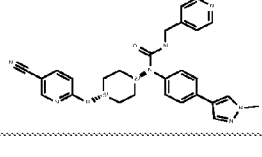
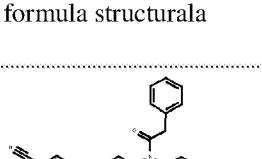
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
27	N-(3-clor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)propanamidă			461,2
28	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclohexilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			512,2
29	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxibenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			536,3
30	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(4-metoxibenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			536,3
31	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(4-fluorbenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			524,3

[Tabelul 1-7]

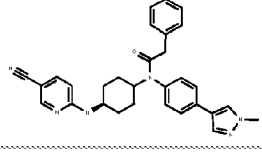
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
32	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-fluorbenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			524,3

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
33	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxibenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			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) uree			507,3
35	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorbenzil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			524,3
36	3-benzil-1-(4-brom-fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			504,1

[Tabelul 1-8]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
37	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenoxiacetamidă			507,3
38	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il) uree			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)uree			507,3
40	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-furilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			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)uree			507,3

[Tabelul 1-9]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
42	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamidă			491,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
43	2-(4-bromfenil)-N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) acetamidă			569,2
44	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil) uree			521,2
45	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-cianopirimidin-5-il)fenil)uree			529,3
46	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-furil)fenil)uree			492,3

[Tabelul 1-10]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
47	1-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			518,3
48	1-(4-(2-aminopiridin-3-il)fenil)-3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			518,3
49	1-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			518,3
50	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(morfolin-4-ilmetil)fenil)uree			525,4
51	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-metilfenil) uree			440,2

[Tabelul 1-11]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
52	3-benzil-1-bifenil-4-il-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			502,3
53	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3'-metoxibifenil-4-il)uree			532,2

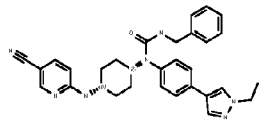
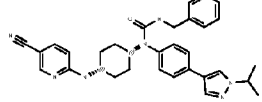
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
54	3-benzil-1-(2'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			527,2
55	3-benzil-1-(4'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			527,2
56	3-benzil-1-(3'-cianobifenil-4-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			527,3

[Tabelul 1-12]

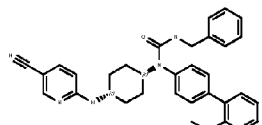
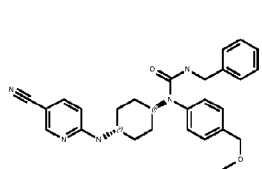
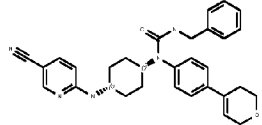
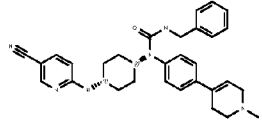
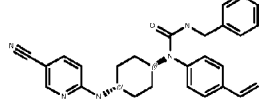
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
57	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(2-metoxietil)fenil)uree			484,3
58	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)uree			523,4
59	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			533,3
60	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)uree			533,3
61	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil)uree			533,3

[Tabelul 1-13]

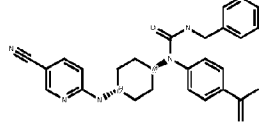
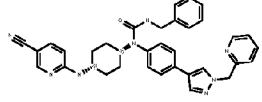
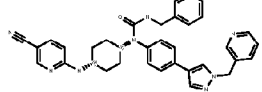
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
62	2-(4-(4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)acetamidă			549,3
63	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			564,3
64	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(2-(morfolin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			605,4

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
65	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			520,3
66	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-izopropil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			534,3

[Tabelul 1-14]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
67	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)uree			533,3
68	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(metoximetil)fenil)uree			470,3
69	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)uree			508,3
70	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) fenil)uree			521,3
71	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-vinilfenil)uree			452,2

[Tabelul 1-15]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
72	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(prop-1-en-2-il)fenil)uree			466,2
73	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il) fenil)uree			583,3
74	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il) fenil)uree			583,3

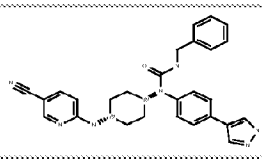
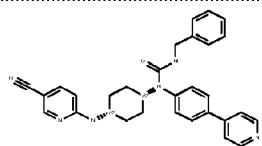
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
75	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-il)fenil)uree			546,3
76	3-(4-(4-((benzilcarbamoil) (trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-1-il)propanamida			563,3

[Tabelul 1-16]

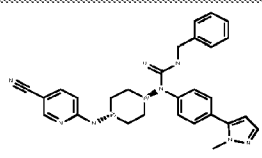
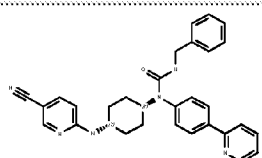
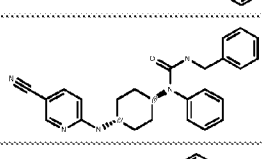
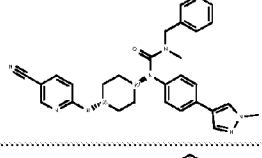
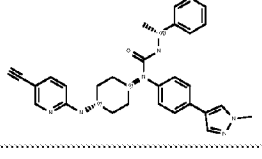
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
77	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-tienil)fenil)uree			508,3
78	3-benzil-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			550,2
79	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)uree			503,3
80	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(morfolin-4-il)fenil)uree			511,2
81	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)uree			504,2

[Tabelul 1-17]

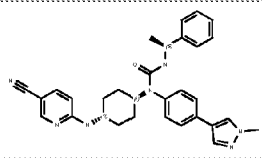
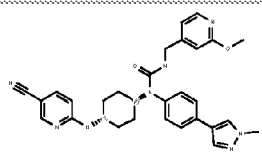
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
82	1-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)-3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			552,4
83	1-(4-anilino)fenil)-3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			517,2
84	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)uree			506,2

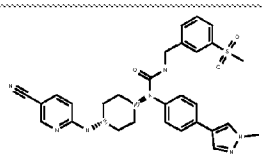
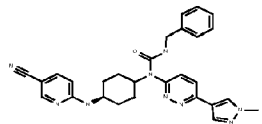
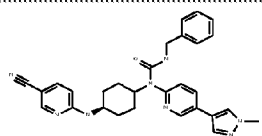
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
85	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)uree			492,3
86	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)uree			503,2

[Tabelul 1-18]

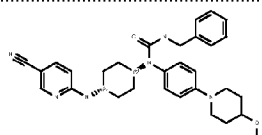
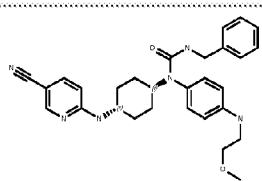
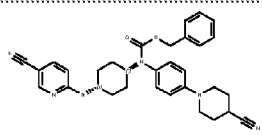
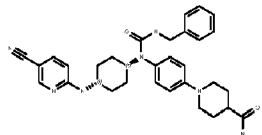
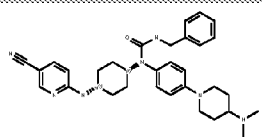
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
87	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)uree			506,3
88	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)uree			503,2
89	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-feniluree			426,2
90	1-benzil-3-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			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) uree			520,3

[Tabelul 1-19]

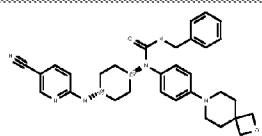
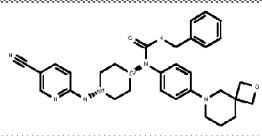
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
92	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((1S)- 1-feniletil)uree			520,3
93	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((2-metoxipiridin-4-il)-metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			537,2

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
94	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-(metilsulfonyl)benzil)uree			584,2
95	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il) uree			508,4
96	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) uree			507,3

[Tabelul 1-20]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
97	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil)uree			539,3
98	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((2-metoxietil)amino)-fenil)uree			499,3
99	3-benzil-1-(4-(4-cianopiperidin-1-il)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			534,3
100	1-(4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-fenil)piperidin-4-carboxamidă			552,3
101	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)uree			552,4

[Tabelul 1-21]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
102	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il)fenil) uree			551,3
103	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxa-6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)fenil) uree			551,4

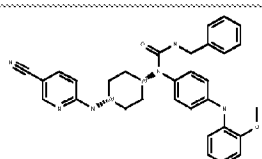
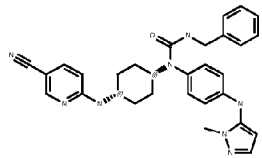
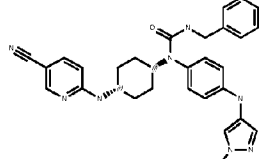
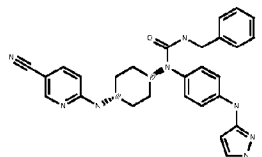
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
104	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1,1-dioxid-tiomorfolin-4-il)fenil)uree			559,3
105	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)uree			524,3
106	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)uree			588,3

[Tabelul 1-22]

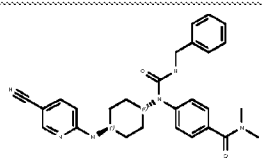
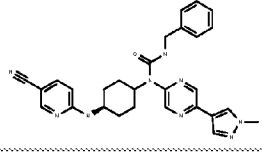
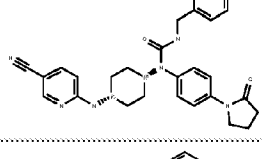
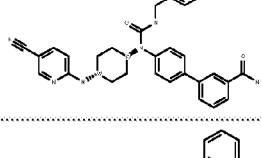
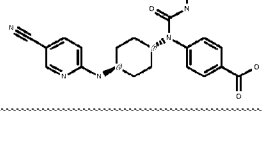
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
107	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((3S)-3-metoxipirolidin-1-il)fenil)uree			525,4
108	3-benzil-1-(4-((4-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			542,3
109	3-benzil-1-(4-((3-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			542,3
110	3-benzil-1-(4-((2-cianofenil)amino)fenil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			542,3
111	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((4-metoxifenil)amino)fenil)uree			547,3

[Tabelul 1-23]

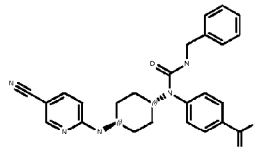
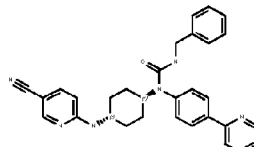
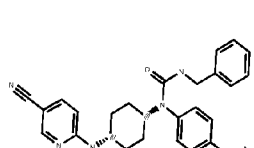
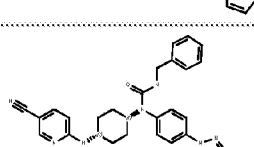
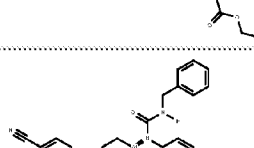
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
112	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((3-metoxifenil)amino)fenil)uree			547,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
113	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((2-metoxifenil)amino)fenil)uree			547,3
114	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)fenil)uree			521,3
115	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)fenil)uree			521,3
116	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)fenil)uree			521,3

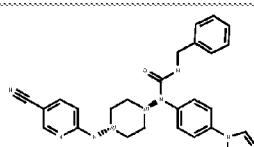
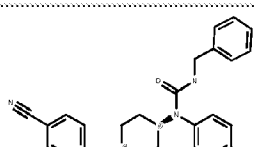
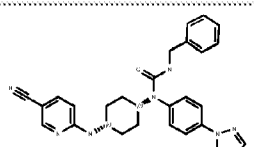
[Tabelul 1-24]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
117	4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-N,N-dimetilbenzamido			497,3
118	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il) uree			508,3
119	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxopirolidin-1-il)fenil)uree			509,3
120	4'-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)bifenil-3-carboxamidă			545,3
121	acid 4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)benzoic			470,2

[Tabelul 1-25]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
122	4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)benzamidă			469,3
123	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(pirazin-2-il)fenil)uree			504,2
124	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)uree			492,3
125	1-(4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil			564,3
126	5-(4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-2-furoat de metil			550,2

[Tabelul 1-26]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
127	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)uree			492,3
128	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-hidroxifenil)uree			442,2
129	Acid 1-(4-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilic			536,3

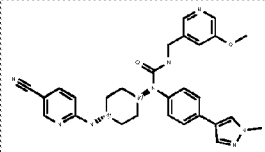
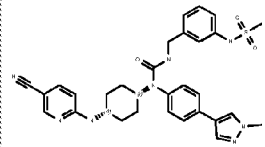
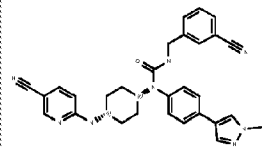
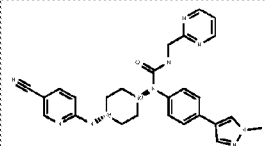
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
130	5-(4-((benzilcarbamoil) (trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-2-furamidă			535,2
131	1-(4-((benzilcarbamoil) (trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamidă			535,3

[Tabelul 1-27]

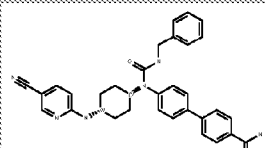
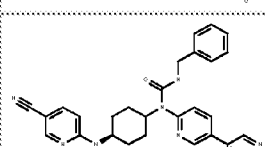
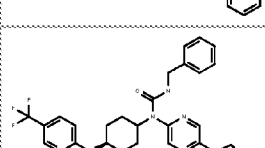
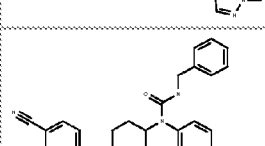
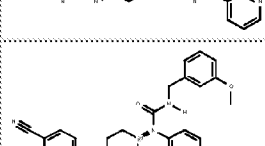
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
132	2-(4-((benzilcarbamoil) (trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1,3-tiazol-5-carboxamidă			552,2
133	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-((6-metilpiridină) -2-il)metil)uree			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-pirol-2-il)metil)uree			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)uree			508,3
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)uree			537,3

[Tabelul 1-28]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	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)uree			513,2

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
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)uree			537,3
139	N-(3-(((trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)carbamoil)amino)metilfenil)-metansulfonamidă			599,3
140	3-(3-cianobenzil)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			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)uree			508,3

[Tabelul 1-29]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
142	4'-((benzilcarbamoil)(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)bifenil-4-carboxamidă			545,3
143	3-benzil-1-(3,3'-bipiridin-6-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			504,2
144	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			551,3
145	3-benzil-1-(2,3'-bipiridin-5-il)-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			504,2
146	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxibenzil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)uree			537,2

[Tabelul 1-30]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
147	Clorhidrat de 3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)uree		acid clorhidric	503,3
148	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			550,3
149	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5-il)uree			520,2
150	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-3,3'-bipiridin-6-yl) uree			520,2
151	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-piridazin-3-il)uree			521,3

[Tabelul 1-31]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
152	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il) uree			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)uree			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)uree			514,3
155	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			470,3
156	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3-fluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			524,3

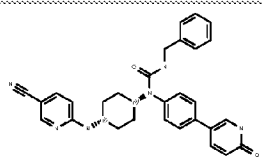
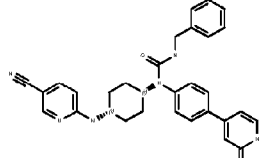
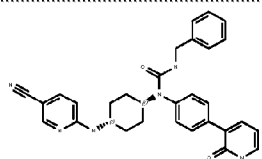
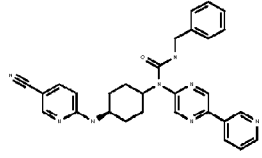
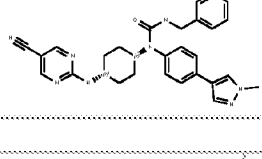
[Tabelul 1-32]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
157	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil) uree			538,4
158	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-fluorobifenil-4-il)uree			520,3
159	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3'-fluorobifenil-4-il)uree			520,2
160	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4'-metoxibifenil-4-il)uree			532,2
161	3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			549,3

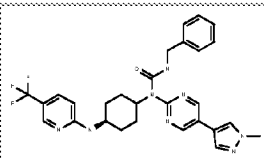
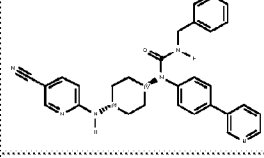
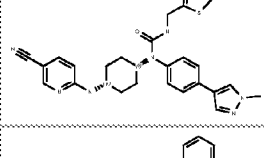
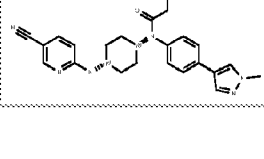
[Tabelul 1-33]

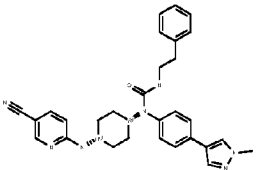
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
162	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-2-ilamino)fenil)uree			518,3
163	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-ilamino)fenil)uree			518,3
164	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-4-ilamino)fenil)uree			518,3
165	2-(4-((benzilcarbamoil) (trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)fenil)-1,3-tiazol-4-carboxamidă			552,3
166	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)fenil)uree			519,2

[Tabelul 1-34]

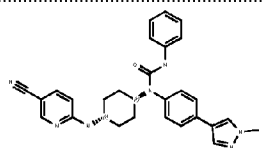
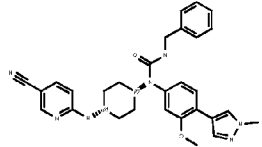
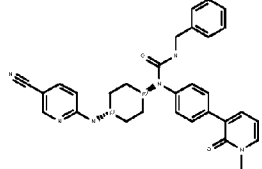
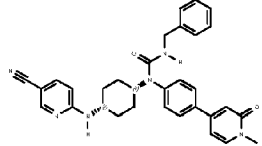
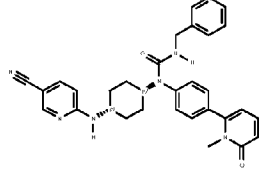
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
167	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			519,3
168	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)uree			519,2
169	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			519,2
170	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(piridin-3-il)-pirazin-2-il)uree			505,3
171	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			507,3

[Tabelul 1-35]

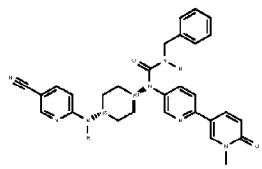
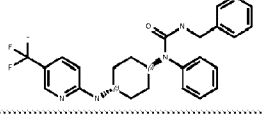
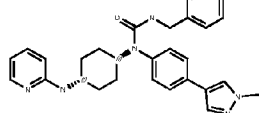
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
172	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			551,3
173	metansulfonat de 3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)uree		MsOH	503,3
174	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-tienilmetil) uree			512,3
175	N-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-fenilpropanamida			505,3

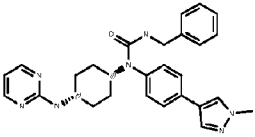
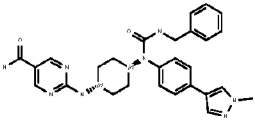
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
176	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-feniletil) uree			520,2

[Tabelul 1-36]

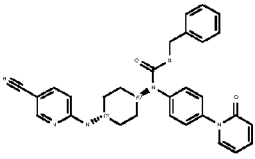
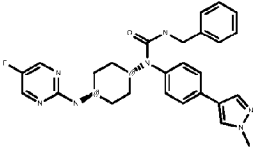
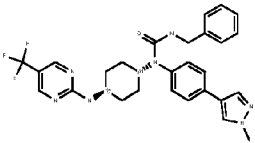
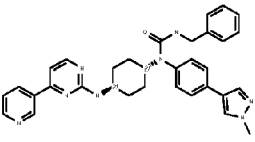
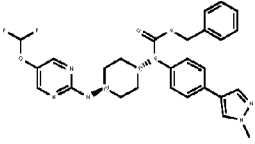
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
177	1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-3-feniluree			492,3
178	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			536,3
179	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) fenil)uree			533,3
180	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il) fenil) uree			533,3
181	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il) fenil)uree			533,3

[Tabelul 1-37]

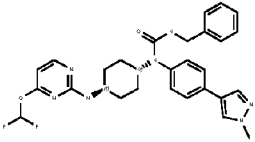
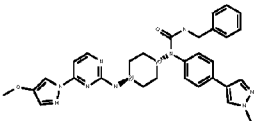
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
182	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-2,3'-bipiridin-5-il)uree			534,3
183	3-benzil-1-fenil-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			469,2
184	3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-(piridin-2-ilamino)ciclohexil) uree			481,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
185	3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-(pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)uree			482,3
186	2-((trans-4-((benzilcarbamoil) (4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamidă			525,3

[Tabelul 1-38]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
187	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)uree			519,3
191	3-benzil-1-(trans-4-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			500,3
192	3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			550,3
193	3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(trans-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			559,4
194	3-benzil-1-(trans-4-((5-(difluormetoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			548,3

[Tabelul 1-39]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
195	3-benzil-1-(trans-4-((4-(difluormetoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			548,3
196	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			578,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
197	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H)-il)fenil)uree			571,3
198	N-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)ciclohexil)amino)piridin-4-il)-ciclopropancarboxamidă			565,4
199	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H- pirazol-4-il)fenil)uree			580,4

[Tabelul 1-40]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
200	3-benzil-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)uree			651,3
201	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H)clorhidrat de -pirazol-4-il)fenil)uree		acid clorhidric	573,5
202	3-benzil-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)uree			587,4
203	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol) -4-il)fenil)uree			601,4
204	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(2-(metilsulfonil)fenoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H- il)fenil)uree			686,4

[Tabelul 1-41]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
205	3-benzil-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)uree			637,6
206	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-((2-(metilsulfonil)fenil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1- metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			685,4

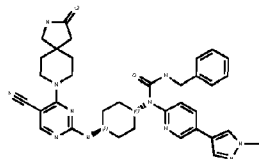
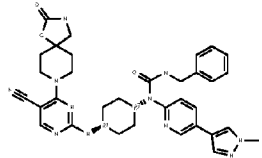
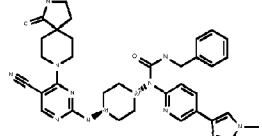
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
207	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			
208	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H)piridin-2-il)uree			574,5
209	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H)piridin-2-il)uree			574,5

[Tabelul 1-42]

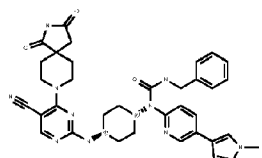
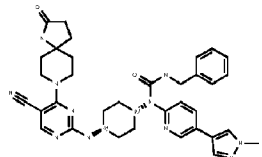
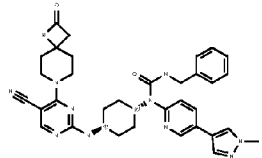
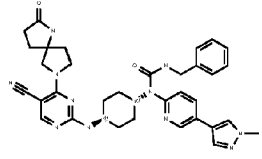
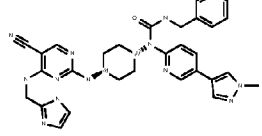
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
210	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			588,5
211	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			588,5
212	N ³ -(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-beta-alanineamidă			594,4
213	3-benzil-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)uree			597,4
214	3-benzil-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)uree			574,3

[Tabelul 1-43]

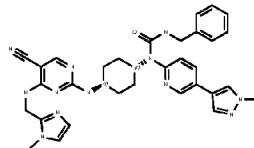
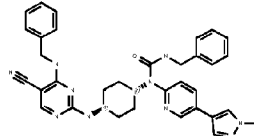
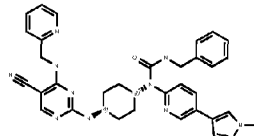
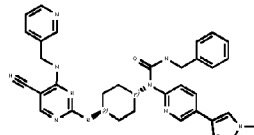
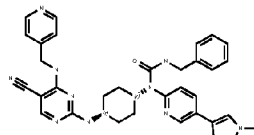
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
215	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2,2-difluor-3-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			617,4
216	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			621,5

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
217	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,5
218	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			662,5
219	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,5

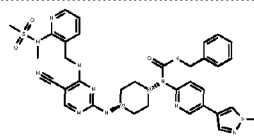
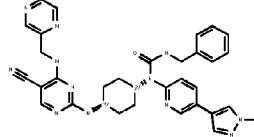
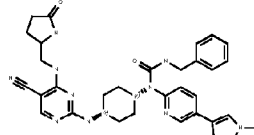
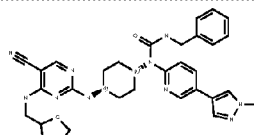
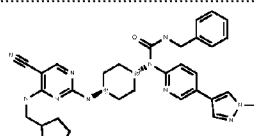
[Tabelul 1-44]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
220	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-dioxo-2,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			674,5
221	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,5
222	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,7-diazaspiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
223	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxo-1,7-diazaspiro[4,4]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
224	3-benzil-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)uree			603,5

[Tabelul 1-45]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
225	3-benzil-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)uree			617,4
226	3-benzil-1-(trans-4-((4-(benzilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)uree			613,5
227	3-benzil-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)uree			614,5
228	3-benzil-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)uree			614,4
229	3-benzil-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)uree			614,5

[Tabelul 1-46]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
230	N-(3-(((2-((trans-4-((benzilcarbamoil)) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)piridin-2-il)-N-metilmetansulfonamidă			719,4
231	3-benzil-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)uree			615,4
232	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((5-oxopirolidin-2-il)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			620,5
233	3-benzil-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)uree			607,5
234	3-benzil-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)uree			607,5

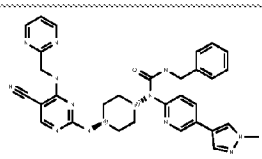
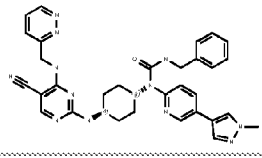
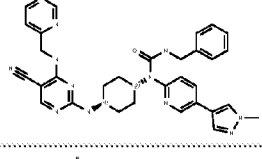
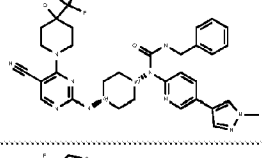
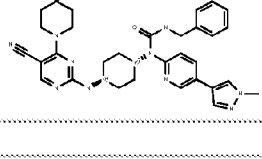
[Tabelul 1-47]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
235	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-metilpirolidin-2-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			620,6
236	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			634,5
237	3-benzil-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)uree			593,4
238	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			635,5
239	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			581,4

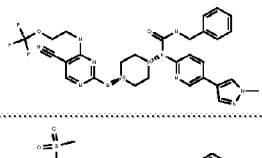
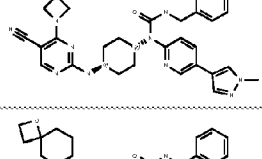
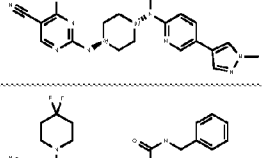
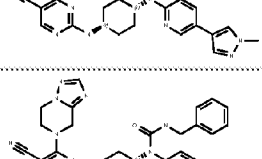
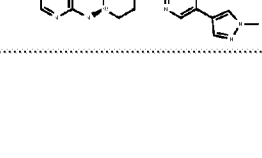
[Tabelul 1-48]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
240	3-benzil-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)uree			593,4
241	3-benzil-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)uree			621,5
242	3-benzil-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)uree			603,4
243	3-benzil-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)uree			594,4
244	3-benzil-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)uree			636,6

[Tabelul 1-49]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
245	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirimidin-2-il)metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			615,4
246	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((piridazin-3-il)metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			615,4
247	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirimidin-4-il)metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			615,4
248	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			675,4
249	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluor-4-(hidroximetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			639,5

[Tabelul 1-50]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
250	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(trifluormetoxi)etil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			635,5
251	3-benzil-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)uree			641,4
252	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-6-azaspiro[3,5]nona-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
253	3-benzil-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)uree			627,4
254	3-benzil-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)uree			630,4

[Tabelul 1-51]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
255	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,2-difluormorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			629,4
256	3-benzil-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)uree			646,4
257	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxiopropil)(metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			595,4
258	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6,6-difluor-3-azabicyclo[3.1.0]hexa-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			625,5
259	3-benzil-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)uree			645,5

[Tabelul 1-52]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
260	3-benzil-1-(trans-4-((4-(((3-tert-butil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			659,5
261	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(metilsulfonyl)benzil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) uree			691,4
262	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(metilsulfonyl)propil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) uree			643,4
263	3-benzil-1-(trans-4-((4-(butilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)uree			579,5
264	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirolidin-3-il)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il)uree trifluoracetat		CF ₃ COOH	606,5

[Tabelul 1-53]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
265	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(pirolidin-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree trifluoracetat		CF ₃ C OOH	592,5
266	3-benzil-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)uree			633,5
267	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(9-oxa-2-azaspiro[5,5]undeca-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			661,6
268	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]deca-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,6
269	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxo-2,7-diazaspiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,5

[Tabelul 1-54]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
270	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((diciclopropilmetil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			617,4
271	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(difluormetil)azetidindimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			613,4
272	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(difluormetoxi)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			643,5
273	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((4-(difluormetoxi)ciclohexil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			671,5
274	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			586,3

[Tabelul 1-55]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
275	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxi- butan-2-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1- metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			595,4
276	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(trifluormetil)fenil)- pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H) pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			652,5
277	3-benzil-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)uree			639,4
278	3-benzil-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)uree			587,4
279	3-benzil-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)uree			587,4

[Tabelul 1-56]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
280	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-3-il)pirimidin- 2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H) pirazol-4-il)fenil)uree			573,4
281	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metoxipropil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H- pirazol-4-il)fenil)uree			594,4
282	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxi- etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1- metil-1H- pirazol-4-il)fenil)uree			566,4
283	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxi- propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H) pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			581,5
284	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)pirimidin- 2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H) pirazol-4-il)fenil)uree			573,5

[Tabelul 1-57]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
285	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(formiat de 1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree		acid formic	585,2
286	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(dimetilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			559,4
287	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(1,1-dioxidtiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			649,3
288	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(2-(izopropilsulfonil)fenoxi)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			714,4
289	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(metil(2-(metilsulfonil)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			699,5

[Tabelul 1-58]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
290	3-benzil-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)uree			637,5
291	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			623,5
292	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			621,5
293	3-benzil-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)uree			593,4
294	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			579,4

[Tabelul 1-59]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
295	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-ciano-3-metilpirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			616,4
296	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			593,4
297	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(hidroximetil)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,5
298	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(2-hidroxi-etil)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			621,5
299	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,4

[Tabelul 1-60]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
300	3-benzil-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)uree			606,5
301	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dioxidtiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			641,4
302	1-(trans-4-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			634,5
303	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,4
304	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,4

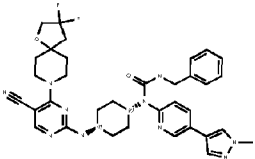
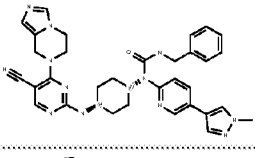
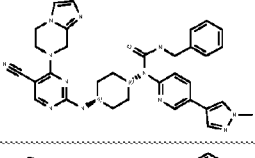
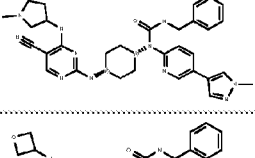
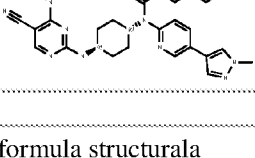
[Tabelul 1-61]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
305	3-benzil-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)uree			621,5
306	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-(2-hidroxietyl)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			635,5
307	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
308	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-2,5-diazaspiro[3,4]octa-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,5
309	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-7-oxa-2,5-diazaspiro-[3,4]octa-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			634,5

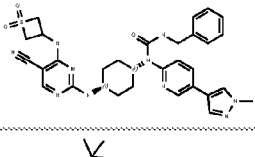
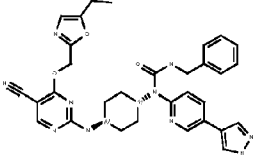
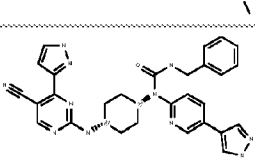
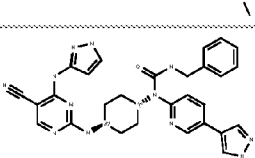
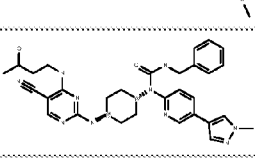
[Tabelul 1-62]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
310	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
311	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-7-azaspiro[3,5]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
312	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,5
313	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,5
314	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-1-oxa-8-azaspiro-[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			665,5

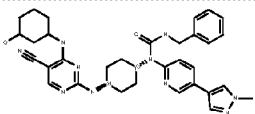
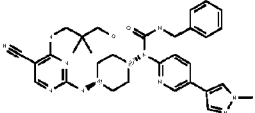
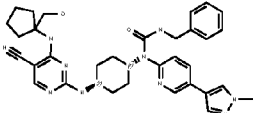
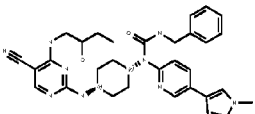
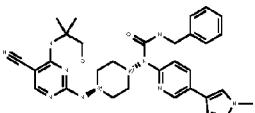
[Tabelul 1-63]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
315	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3,3-difluor-1-oxa-8-azaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino) -ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			683,5
316	3-benzil-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)uree			629,4
317	3-benzil-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)uree			629,5
318	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1-metilpirolidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			606,5
319	3-benzil-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)uree			579,4

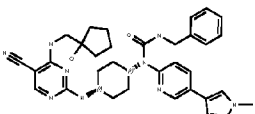
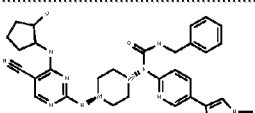
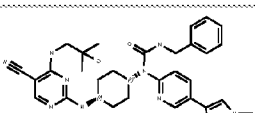
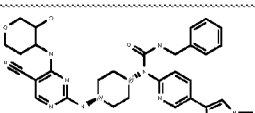
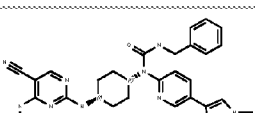
[Tabelul 1-64]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
320	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dioxid-tietan-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			625,2
321	3-benzil-1-(trans-4-((4-((5-tert-butil-1,3-oxazol-2-il)metoxi)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			661,5
322	3-benzil-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)uree			574,3
323	3-benzil-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)uree			589,5
324	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-hidroxi-butil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			595,4

[Tabelul 1-65]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
325	3-benzil-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)uree			621,5
326	3-benzil-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)uree			609,5
327	3-benzil-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)uree			621,5
328	3-benzil-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)uree			595,4
329	3-benzil-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)uree			595,4

[Tabelul 1-66]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
330	3-benzil-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)uree			621,5
331	3-benzil-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)uree			607,4
332	3-benzil-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)uree			595,4
333	1,5-anhidro-3-((2-((trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino) -5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,3-dideoxipentitol			623,5
334	3-benzil-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)uree			635,5

[Tabelul 1-67]

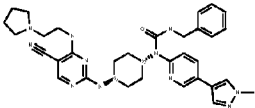
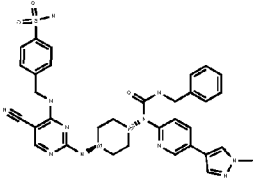
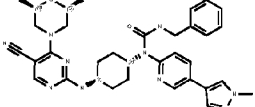
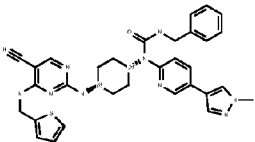
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
335	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-hidroxiciclobutil)metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,4
336	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-hidroxi-propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			581,4
337	3-benzil-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)uree			609,5
338	1,5-anhidro-2-((2-((trans-4-((benzilcarbamoil) (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino) -5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,4-dideoxipentitol			623,5
339	3-benzil-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)uree			581,5

[Tabelul 1-68]

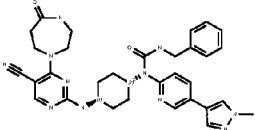
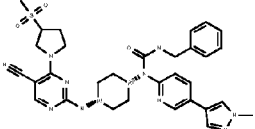
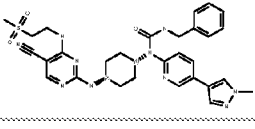
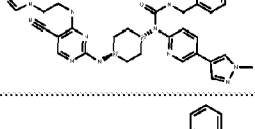
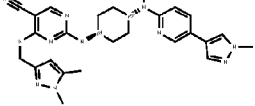
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
340	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			631,5
341	1-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamidă			634,5
342	N-(2-((2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)etil)acetamidă			
343	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-(2-oxopirolidin-1-il)-propil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			648,5
344	3-benzil-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)uree			

[Tabelul 1-69]

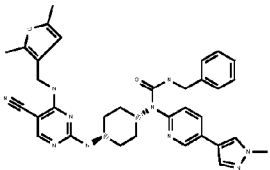
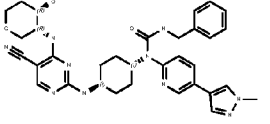
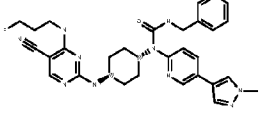
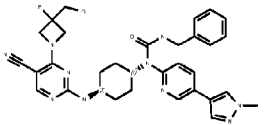
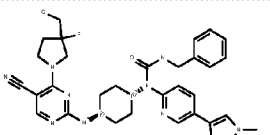
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
345	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-metoxietil)(metil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			595,4

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
346	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(pirolidin-1-il)-etil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			620,6
347	4-(((2-((trans-4-((benzilcarbamoil))(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)metil)benzensulfonamidă			692,4
348	3-benzil-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)uree			621,5
349	3-benzil-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)uree			619,4

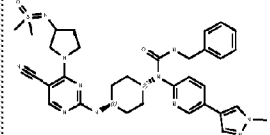
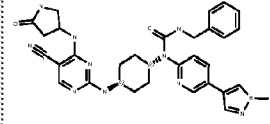
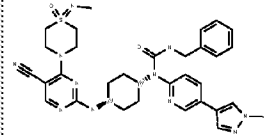
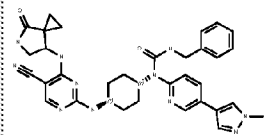
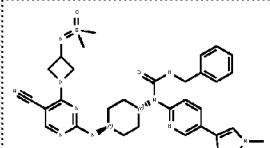
[Tabelul 1-70]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
350	3-benzil-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)uree			620,5
351	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(metilsulfonil)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			655,5
352	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-(metilsulfonil)etil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			629,4
353	3-benzil-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)uree			618,4
354	3-benzil-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)uree			631,5

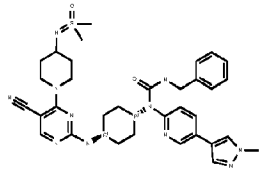
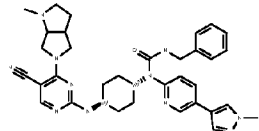
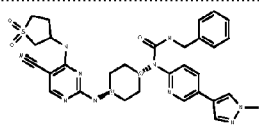
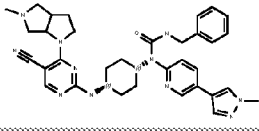
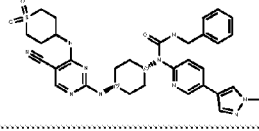
[Tabelul 1-71]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
355	3-benzil-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)uree			631,5
356	1,5-anhidro-2-((2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)amino)-2,4-dideoxi-D-treo-pentitol			623,5
357	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-fluor-propil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			583,4
358	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			611,4
359	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			625,5

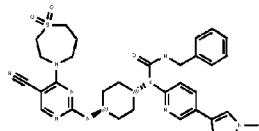
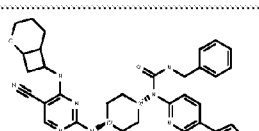
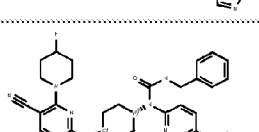
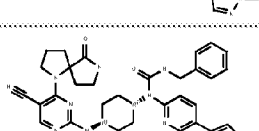
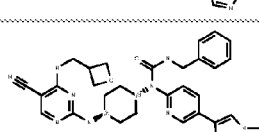
[Tabelul 1-72]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
360	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-((dimetil(oxid))-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			668,5
361	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((5-oxopirolidin-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			606,5
362	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(metilimino))-1-oxid-lambda ⁴ ,4-tiazinan-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			654,5
363	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((4-oxo-5-azaspiro[2,4]hepta-7-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,5
364	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-((dimetil(oxid))-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			654,5

[Tabelul 1-73]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
365	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-((dimetil(oxid))-lambda ⁶ -sulfaniliden)amino)piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			682,5
366	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metilhexahidropirol[3,4-b]pirol-5(1H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,6
367	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dioxidetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			641,4
368	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metilhexahidropirol[3,4-b]pirol-1(2H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,5
369	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,1-dioxidetetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			653,4

[Tabelul 1-74]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
370	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dioxid-1,4-tiazepan-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			655,5
371	3-benzil-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)uree			633,5
372	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluorpiperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			609,4
373	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxo-1,7-diazaspiro[4,4]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
374	3-benzil-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)uree			593,4

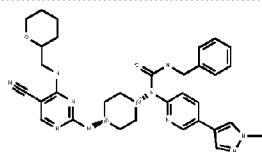
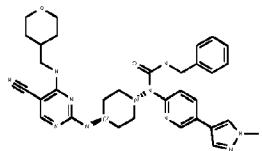
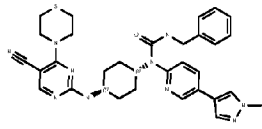
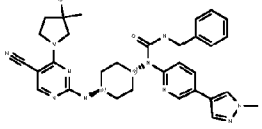
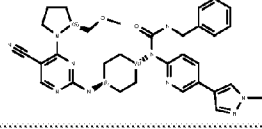
[Tabelul 1-75]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
375	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-(trifluormetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			659,5
376	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3,3-difluorciclobutil)-amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			611,2
377	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxidtiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			625,4
378	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-difluor-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			639,5
379	3-benzil-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)uree			640,5

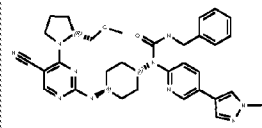
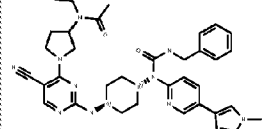
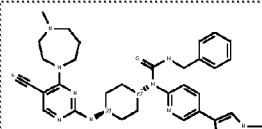
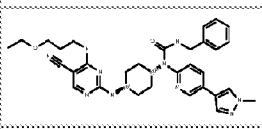
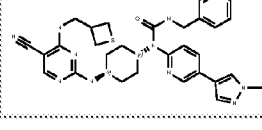
[Tabelul 1-76]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
380	3-benzil-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)uree			640,4
381	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metoxipirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,5
382	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-cianopirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			602,4
383	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3aR,7aR)-3-oxooctahidro-5H-pirol[3,4-c]piridin-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
384	3-benzil-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)uree			621,5

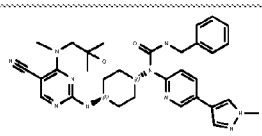
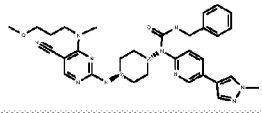
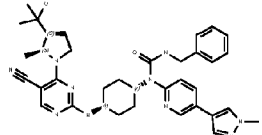
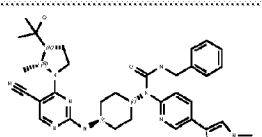
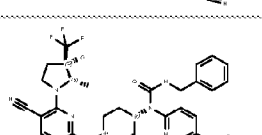
[Tabelul 1-77]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
385	3-benzil-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)uree			621,6
386	3-benzil-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)uree			621,5
387	3-benzil-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)uree			609,4
388	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilpirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			607,5
389	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S)-2-(metoximetil)-pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			621,5

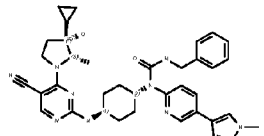
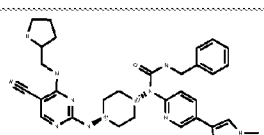
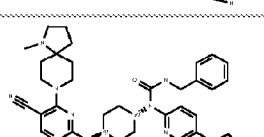
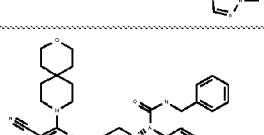
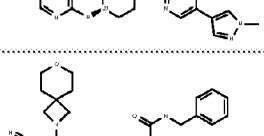
[Tabelul 1-78]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
390	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2R)-2-(metoximetil)-pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			621,5
391	N-(1-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil))5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidină -4-il)pirolidin-3-il)-N-etilacetamidă			662,6
392	3-benzil-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)uree			620,6
393	3-benzil-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)uree			609,5
394	3-benzil-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)uree			609,4

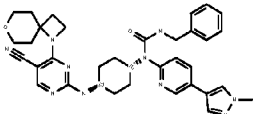
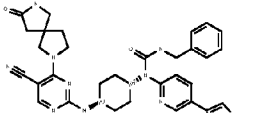
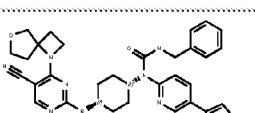
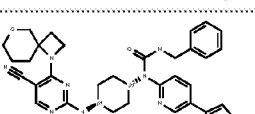
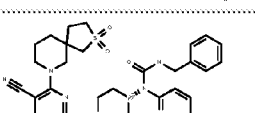
[Tabelul 1-79]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
395	3-benzil-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)uree			609,5
396	3-benzil-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)uree			609,5
397	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3S)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			649,6
398	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2R,3R)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-metilpirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			649,6
399	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-3-(trifluormetil)pirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			675,4

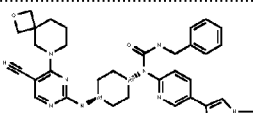
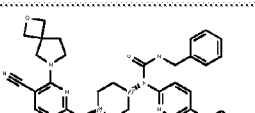
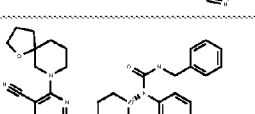
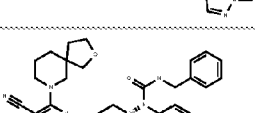
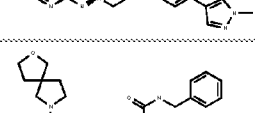
[Tabelul 1-80]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
400	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2S,3R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-2-metilpirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,6
401	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((pirolidin-2-il)metil)amino)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-trifluoracetat de metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree		CF ₃ C OOH	606,5
402	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,5
403	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-oxa-9-azaspiro[5,5]undeca-9-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			661,5
404	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5

[Tabelul 1-81]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
405	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-oxa-1-azaspiro[3,5]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
406	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(8-oxo-2,7-diazaspiro[4,4]nona-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,5
407	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaspiro[3,4]octa-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			619,4
408	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaspiro[3,5]nona-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
409	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,2-dioxid-2-tia-7-azaspiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			695,5

[Tabelul 1-82]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
410	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,5]nona-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5
411	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-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)uree			619,5
412	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-oxa-7-azaspiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,6
413	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaspiro[4,5]deca-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			647,5
414	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-7-azaspiro[4,4]nona-7-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,5

[Tabelul 1-83]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
415	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]hepta-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			605,5
416	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2,5-dioxa-8-azaspiro[3,5]nona-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			635,5
417	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(6-oxa-1-azaspiro[3,3]hepta-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			605,5
418	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluor-2-metoxifenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H)-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,5
419	3-benzil-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)uree			601,4

[Tabelul 1-84]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
420	3-benzil-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)uree			601,4
421	3-benzil-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)uree			654,5
422	3-benzil-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)uree			624,4
423	1-(trans-4-((4-(1,2-benzotiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			641,4
424	1-(trans-4-((4-(1,2-benzotiazol-6-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			641,4

[Tabelul 1-85]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
425	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			650,3
426	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-fenilpirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			584,4
427	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluorfenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			602,4
428	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			609,4
429	3-benzil-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)uree			668,4

[Tabelul 1-86]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
430	N-(3-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidină-4-il)fenil)acetamidă			641,4
431	4-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-yl)benzamidă			627,4
432	3-benzil-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)uree			627,4
433	3-benzil-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)uree			585,4
434	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clorfenil)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			618,4

[Tabelul 1-87]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
435	1-(trans-4-((4-(4-acetilfenil)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			626,4
436	3-benzil-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)uree			615,4
437	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol)il)piridin-2-il)uree			602,4
438	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-fluor-fenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol)il)piridin-2-il)uree			602,4
439	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-cianofenil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4)il)piridin-2-il)uree			609,4

[Tabelul 1-88]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
440	3-benzil-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)uree			663,3
441	3-benzil-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)uree			615,4
442	3-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)benzensulfonamidă			663,4
443	4-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)benzensulfonamidă			661,3
444	1-(trans-4-((4-(2,1,3-benz-oxadiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			626,4

[Tabelul 1-89]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
445	3-benzil-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)uree			656,4
446	3-benzil-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)uree			615,4
447	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			640,4
448	3-benzil-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)uree			602,4
449	3-benzil-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)uree			628,4

[Tabelul 1-90]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
450	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			656,4
451	3-benzil-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)uree			602,4
452	3-benzil-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)uree			616,4
453	3-benzil-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)uree			619,4
454	3-benzil-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)uree			639,4

[Tabelul 1-91]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
455	3-benzil-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)uree			667,5
456	3-benzil-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)uree			615,4
457	3-benzil-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)uree			603,4
458	3-benzil-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)uree			615,4
459	3-benzil-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)uree			602,4

[Tabelul 1-92]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
460	etil(4-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetat			660,4
461	3-(4-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanamidă			645,5
462	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			624,4
463	3-benzil-1-(trans-4-((4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			664,5

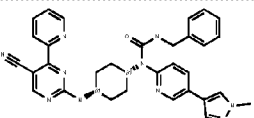
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
464	2-(4-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidină -4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamidă			631,4

[Tabelul 1-93]

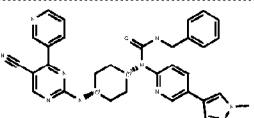
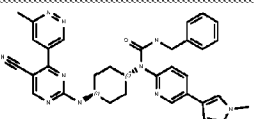
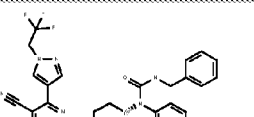
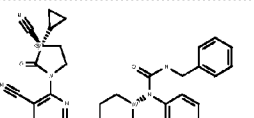
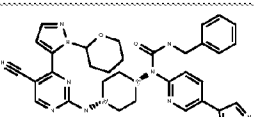
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
465	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			658,5
466	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			624,4
467	metil 2-(2-((trans-4-((benzilcarbamoil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)amino)ciclohexil)amino)-5-cianopirimidin-4 -il)-1H-indol-6-carboxilat			681,4
468	3-benzil-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)uree			602,4
469	3-benzil-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)uree			588,4

[Tabelul 1-94]

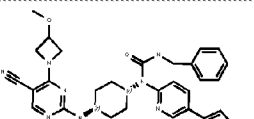
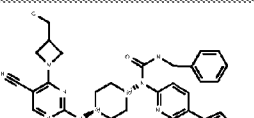
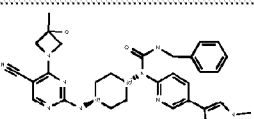
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
470	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			640,4
471	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-1H-indazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			638,5
472	3-benzil-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)uree			588,5
473	3-benzil-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)uree			574,4

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
474	3-benzil-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)uree			585,4

[Tabelul 1-95]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
475	3-benzil-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)uree			585,4
476	3-benzil-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)uree			600,4
477	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			656,4
478	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3S)-3-ciano-3-ciclopropil-2-oxopirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			656,5
479	3-benzil-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)uree			658,4

[Tabelul 1-96]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
480	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metoxiazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			593,4
481	3-benzil-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)uree			593,4
482	3-benzil-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)uree			593,4

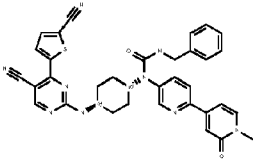
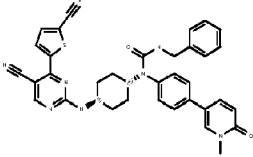
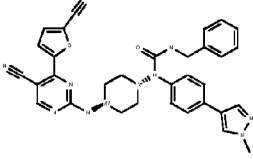
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
483	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			603,2
484	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-2-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			580,4

[Tabelul 1-97]

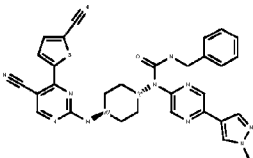
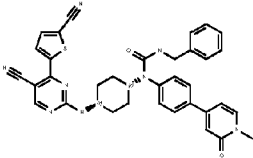
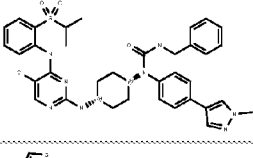
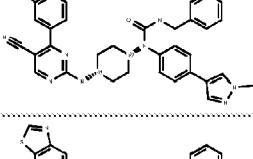
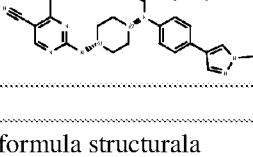
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
485	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			580,4
486	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			645,4
487	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			618,4
488	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree			620,5
489	3-benzil-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)uree			629,4

[Tabelul 1-98]

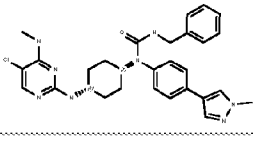
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
490	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)uree			645,4
491	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-2,4'-bipiridin-5-il)uree			646,4

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
492	3-benzil-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)uree			642,3
493	3-benzil-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)uree			639,4
494	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-ciano-2-tienil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H)-pirazol-4-il)fenil)uree			614,3

[Tabelul 1-99]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
495	3-benzil-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)uree			616,3
496	3-benzil-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)uree			641,3
497	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-((2-(izopropilsulfonil)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			713,4
498	1-(trans-4-((4-(1,3-benzotiazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			640,4
499	1-(trans-4-((4-(1,3-benzotiazol-6-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			640,4

[Tabelul 1-100]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
500	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			545,4

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
501	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((2-izopropilsulfonil)-fenil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			702,4
502	3-benzil-1-(trans-4-((4-clor-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			541,4
503	3-benzil-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)uree			593,4
504	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			536,3

[Tabelul 1-101]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
505	3-benzil-1-(trans-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(2-fluor-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) uree			524,3
506	3-benzil-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)uree			630,5
507	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-(trifluormetil)-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)uree			698,5
508	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5,7-dihidro-6H-pirololo[3,4-b]piridin-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			626,4
509	3-benzil-1-(trans-4-((4-(((5-tert-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)uree			660,5

[Tabelul 1-102]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
510	3-benzil-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)uree			603,5

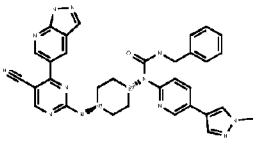
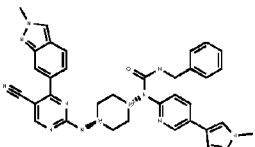
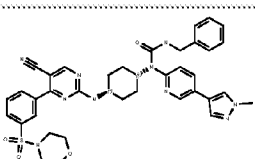
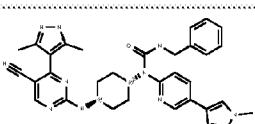
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
511	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			617,4
512	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((1,3-tiazol-2-ilmetil)-amino)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			620,5
513	3-benzil-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)uree			619,4
514	3-benzil-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)uree			606,5

[Tabelul 1-103]

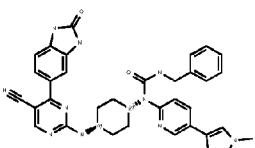
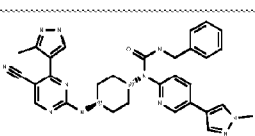
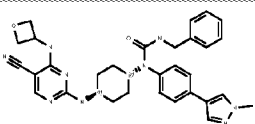
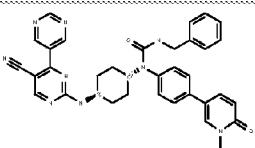
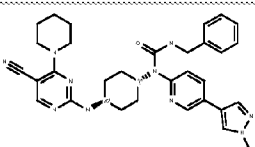
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
515	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,3-oxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			579,4
516	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(((3,3-difluorciclobutil)-metil)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			627,4
517	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(spiro-[2,2]penta-1-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			589,5
518	1-(trans-4-((4-(adamantan-1-ilamino)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			657,5
519	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			537,4

[Tabelul 1-104]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
520	3-benzil-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)uree			615,3

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
521	3-benzil-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)uree			625,4
522	3-benzil-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)uree			638,5
523	3-benzil-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)uree			733,5
524	3-benzil-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)uree			602,4

[Tabelul 1-105]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
525	3-benzil-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)uree			640,4
526	3-benzil-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)uree			588,4
527	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			576,1
528	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6)dihidropiridin-3-il)fenil)uree			610,3
529	3-benzil-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)uree			591,5

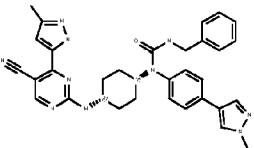
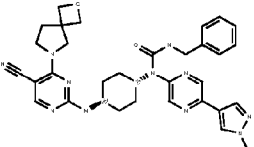
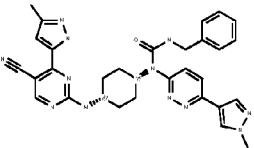
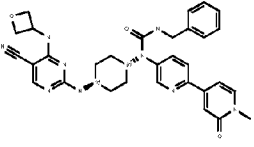
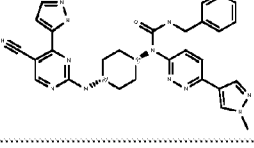
[Tabelul 1-106]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
530	3-benzil-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)uree			605,4
531	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxopirolidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree	1H- 		591,4
532	3-benzil-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)uree			580,4
533	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1-metil-2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]deca-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			674,4
534	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridazin-3-il)uree			587,3

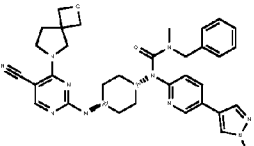
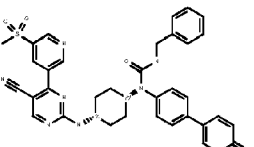
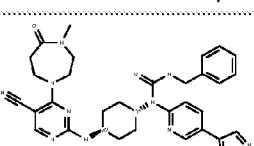
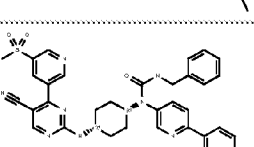
[Tabelul 1-107]

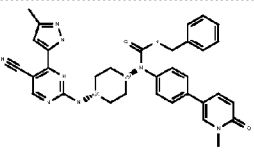
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
535	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4,5'-bipirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			585,3
536	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			608,2
537	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,1-dioxid-tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			640,4
538	3-benzil-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)uree			616,3
539	3-benzil-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)uree			578,3

[Tabelul 1-108]

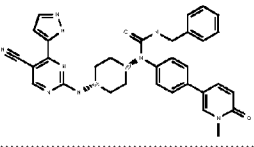
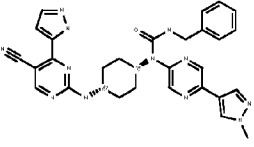
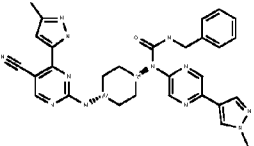
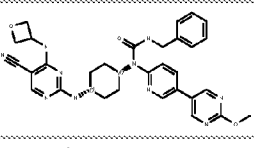
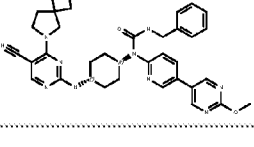
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
540	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)uree			587,4
541	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			620,4
542	3-benzil-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)uree			589,4
543	3-benzil-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)uree			606,3
544	3-benzil-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)uree			575,3

[Tabelul 1-109]

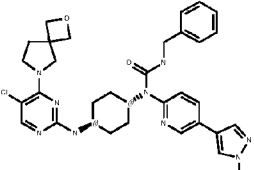
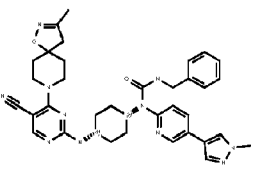
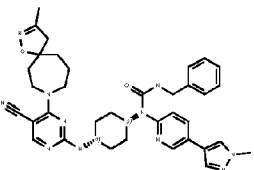
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
545	1-benzil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-metil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			633,4
546	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)uree			689,3
547	3-benzil-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)uree			634,4
548	3-benzil-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)uree			690,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
549	3-benzil-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)uree			614,4

[Tabelul 1-110]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
550	3-benzil-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)uree			600,3
551	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazin-2-il)uree			575,3
552	3-benzil-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)uree			589,4
553	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il))piridin-2-il)uree			607,3
554	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]octa-6-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			647,3

[Tabelul 1-111]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
555	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-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)uree			628,3
556	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]deca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			660,4
557	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			674,4

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
558	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(7-metil-5-oxa-2,6-diazaspiro[3,4]octa-6-en-2-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			632,3
559	3-benzil-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)uree			601,3

[Tabelul 1-112]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
560	3-benzil-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)uree			615,3
561	3-benzil-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)uree			689,3
562	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,4]nona-2-en-7-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			646,4
563	3-benzil-1-(5-bromopirimidin-2-il)-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			578,2
564	3-benzil-1-(trans-4-((4-(5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-5-(clorhidrat de trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree		acid clorhidric	673,3

[Tabelul 1-113]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
565	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipiridin-2-il)uree			608,3
566	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octa-6-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			662,4

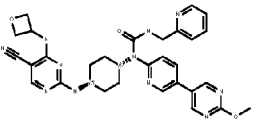
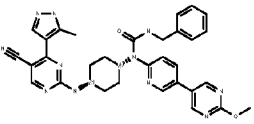
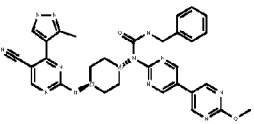
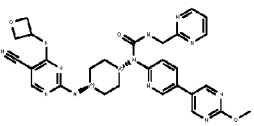
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
567	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			683,3
568	1-benzil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il))piridin-2-il)-1-metiluree			621,4
569	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			674,4

[Tabelul 1-114]

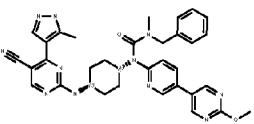
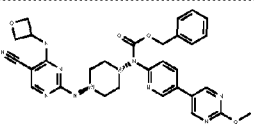
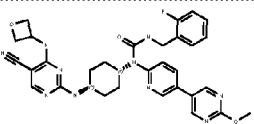
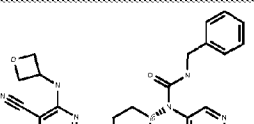
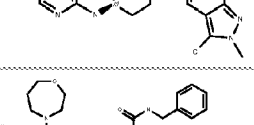
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
570	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-metil-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,6]undeca-2-en-8-il)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)uree			674,4
571	N-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenilazetidina-1-carboxamidă			633,4
572	1-benzil-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)uree			635,4
573	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-indazol-6-yl) uree			550,2
574	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil) uree			622,3

[Tabelul 1-115]

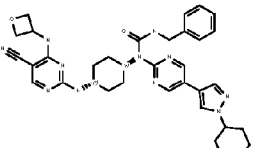
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
575	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)uree			580,3

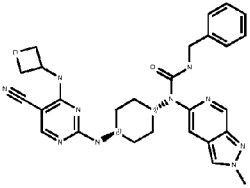
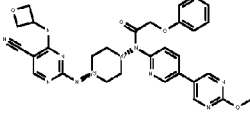
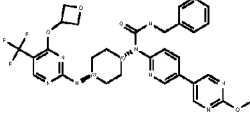
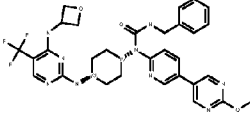
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
576	1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)uree			608,3
577	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			616,3
578	3-benzil-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)uree			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)uree			609,3

[Tabelul 1-116]

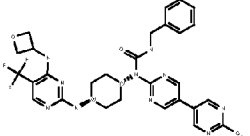
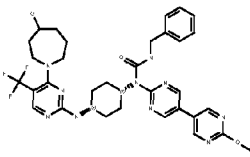
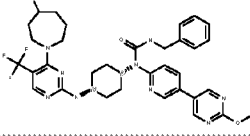
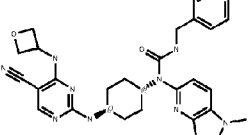
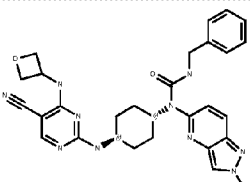
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
580	1-benzil-3-(trans-4-((5-ciano-4-(5-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-metiluree			630,4
581	(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat de benzil			608,3
582	1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-fluorbenzil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			625,3
583	3-benzil-1-(3-clor-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			585,2
584	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			636,4

[Tabelul 1-117]

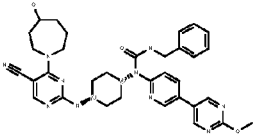
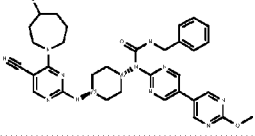
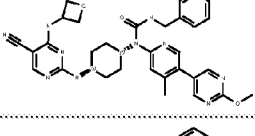
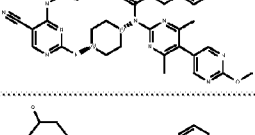
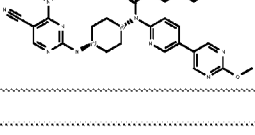
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
585	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(tetrahidro-2H-) piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)uree			650,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
586	3-benzil-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)uree			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-fenoxiacetamidă			608,3
588	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			651,2
589	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			650,3

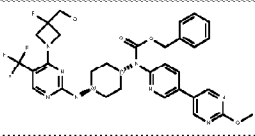
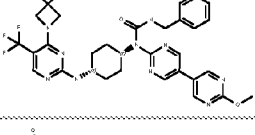
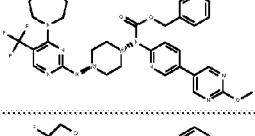
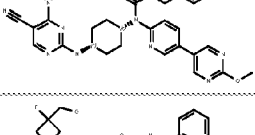
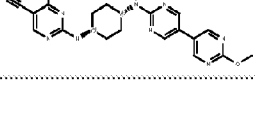
[Tabelul 1-118]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
590	3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-ilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			651,3
591	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			693,3
592	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			692,3
593	3-benzil-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)uree			551,2
594	3-benzil-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)uree			551,2

[Tabelul 1-119]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
595	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			649,3
596	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5-bipirimidin-2-il)uree			650,3
597	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			621,3
598	3-benzil-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)uree			636,3
599	benzil (trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxiiazepan-1-il)pirimidin-2-il) amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			650,3

[Tabelul 1-120]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
600	benzil (trans-4-((4-(3-fluor-3-(hidroximetil)azetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			683,2
601	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			683,2
602	benzil (trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			693,4
603	benzil (trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			640,3
604	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(3-fluor-3-(hidroximetil)-azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			640,3

[Tabelul 1-121]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
605	3-benzil-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)uree			593,2
606	3-benzil-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			652,2
607	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-((3-metiloxetan-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			622,2
608	(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamate de benzil			609,2
609	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(oxetan-3-iloxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			608,2

[Tabelul 1-122]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
610	1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(piridin-2-ilmetil)uree			652,2
611	benzil (trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbamate			651,2
612	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			652,2
613	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			665,2
614	3-benzil-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)uree			622,2

[Tabelul 1-123]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
615	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-hidroxi-1-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			636,3
616	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-hidroxi-1-piperidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			679,2
617	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			665,2
618	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			624,2
619	benzil (trans-4-((5-ciano-4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbammat			623,1

[Tabelul 1-124]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
620	3-benzil-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)uree			622,3
621	3-benzil-1-(trans-4-((5-ciano-4-(4-fluor-4-(hidroximetil)-piperidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			668,3
622	piridin-2-ilmetil (trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbammat			667,2
623	N-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenoxiacetamidă			665,2
624	piridin-2-ilmetil (trans-4-((4-(4-hidroxi-1-piperidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)carbammat			681,3

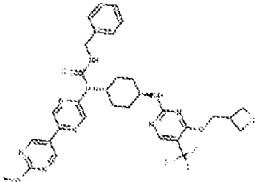
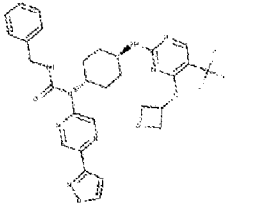
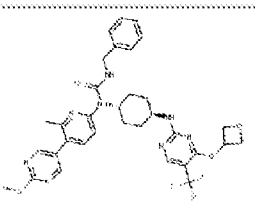
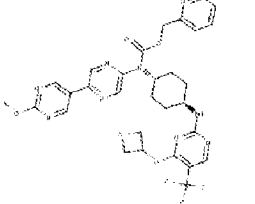
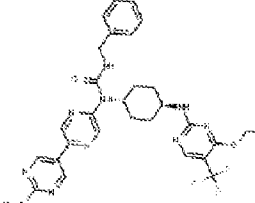
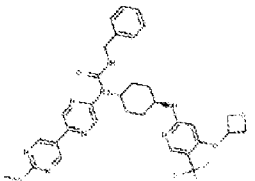
[Tabelul 1-125]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
625	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			664,3
626	3-benzil-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)uree			621,3
627	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamidă			652,2
628	piridin-2-ilmetil (trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat			666,2
629	piridin-2-ilmetil (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)(trans-4-((4-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil) carbamat			653,3

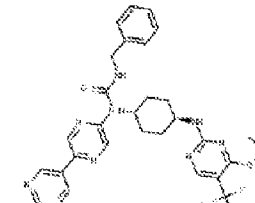
[Tabelul 1-126]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
630	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)uree			665,3
631	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)-3-((1R)-1-feniletil)uree			678,3
632	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-fluor-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi-5,5'-bipirimidin-2-il)uree			711,3
633	1-(trans-4-((4-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)-3-((1S)-1-feniletil)uree			678,2

[Tabelul 1-127]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
634	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)metoxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			666,3
635	3-benzil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			624,3
636	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-metilpiridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			665,3
637	(piridin-2-il)metil (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il) (trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamate			654,3
638	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-2-il)metoxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			666,3
639	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)piridin-2-il)amino)ciclohexil)uree			651,3

[Tabelul 1-128]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
640	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxitan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			666,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
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-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			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-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			696,3
643	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			680,2
644	3-benzil-1-(5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			618,3
645	3-benzil-1-(5-(2,2-difluoretoksi)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			624,2

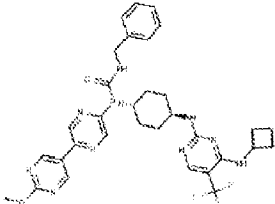
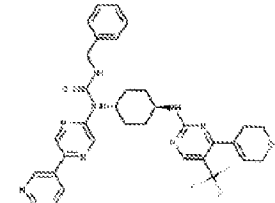
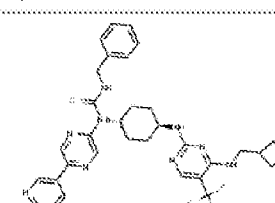
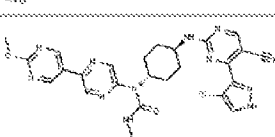
[Tabelul 1-129]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
646	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-fenoxiacetamidă			653,2

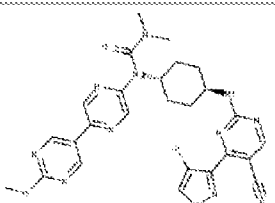
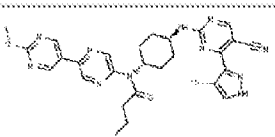
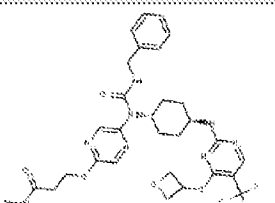
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
647	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-5-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-fenoxiacetamidă			681,2
648	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			637,3
649	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			636,3
650	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(6-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			636,3
651	3-benzil-1-(5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxo-1,8-diazaspiro[4,5]]decan-8-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			732,4

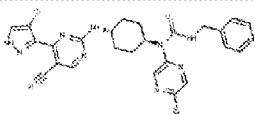
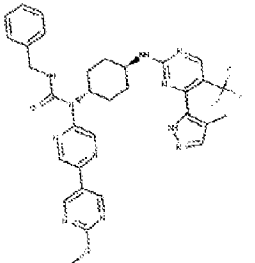
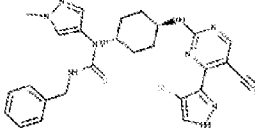
[Tabelul 1-130]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
652	3-benzil-1-(1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			640,3
653	5-((benzilcarbamoil) (trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-amino)-N-(2- metoxietil)-pirazin-2-carboxamidă			645,3

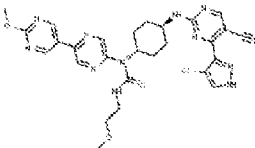
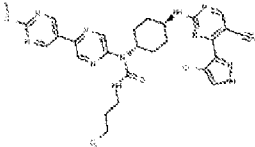
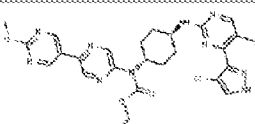
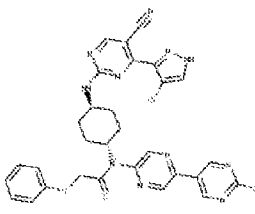
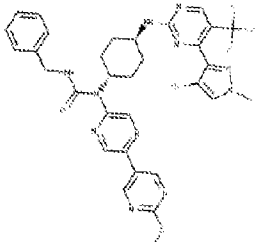
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
654	3-benzil-1-(trans-4-((4-(ciclobutilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			649,3
655	3-benzil-1-(trans-4-((4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			662,3
656	3-benzil-1-(trans-4-((4-((ciclobutilmetil)amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			663,3
657	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			575,3

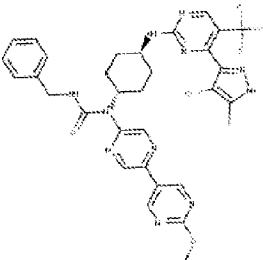
[Tabelul 1-131]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
658	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3,3-dimetiluree			575,2
659	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă			574,2
660	3-((5-((benzilcarbamoil) (trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)amino)pirazin-2-il)oxi)-N-metilpropanamidă			645,3

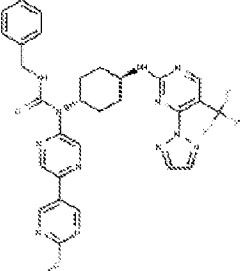
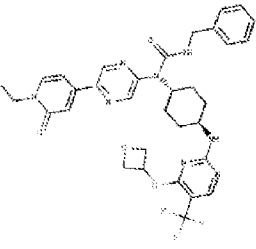
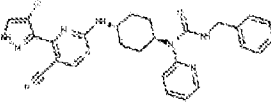
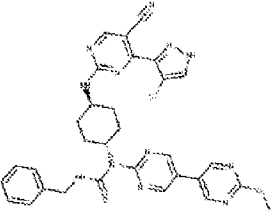
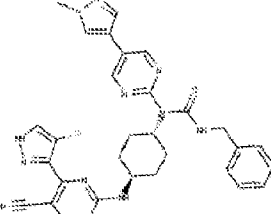
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
661	3-benzil-1-(5-bromopirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			607,1
662	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			660,3
663	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il) uree			531,2

[Tabelul 1-132]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
664	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			605,3
665	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(3-metoxipropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			619,4
666	etil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin- 2-il)carbamat			576,2
667	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-2-fenoxiacetamidă			638,3
668	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			694,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
669	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			694,2

[Tabelul 1-133]

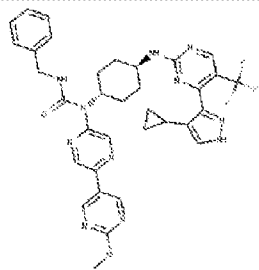
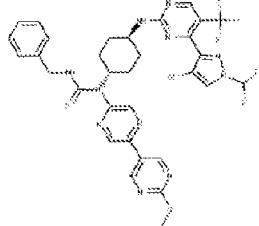
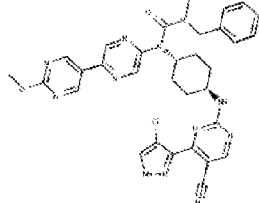
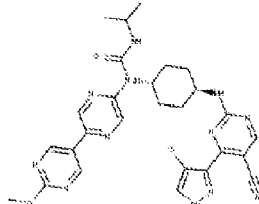
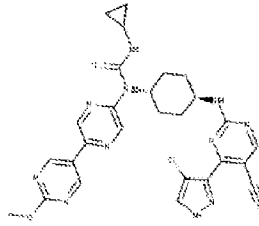
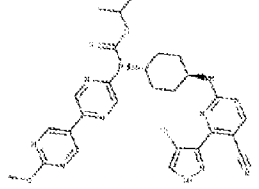
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
670	3-benzil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			647,3
671	3-benzil-1-(5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			665,3
672	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-piridin-2-iluree			528,2
673	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2'-metoxi(5,5'-bipirimidin)-2-il)uree			637,3
674	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-il)uree			609,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
675	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-4-il)uree			679,2

[Tabelul 1-134]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
676	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-brom-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			724,2
677	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)uree			574,2
678	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			636,3
679	(piridin-2-il)metil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)carbammat			638,3
680	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2') - metoxi(2,5'-bipirimidin)-4-il)uree			680,2
681	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(2') - metoxi(4,5'-bipirimidin)-2-il)uree			680,2

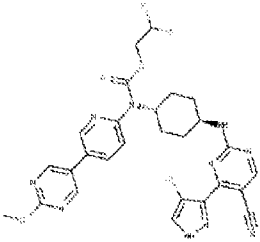
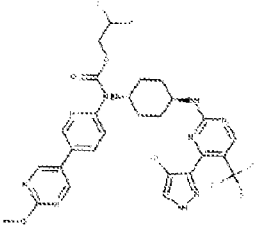
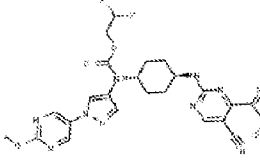
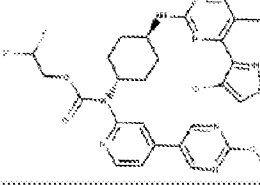
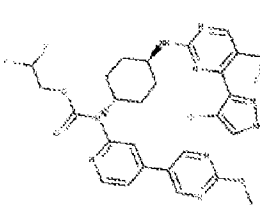
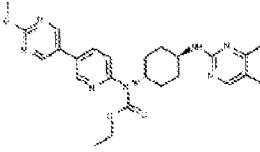
[Tabelul 1-135]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
682	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			686,3
683	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			730,3
684	1-benzil-3-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-metiluree			651,3
685	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-ciano-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-metoxi)-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-propan-2-iluree			589,3
686	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-ciclopropil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			587,2
687	propan-2-il (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate			590,2

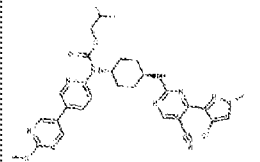
[Tabelul 1-136]

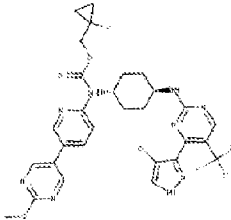
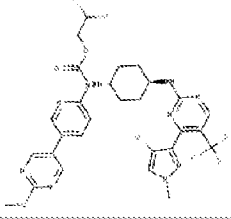
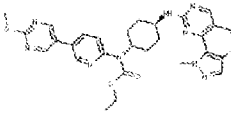
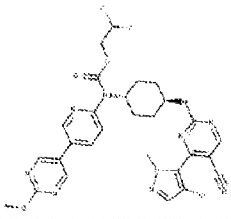
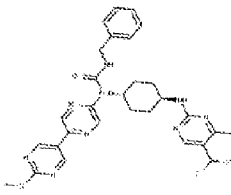
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
688	ciclopropilmetil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin- 2-il)carbamat			602,3
689	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5- il)pirazin-2-il)carbamat			612,2
690	2,2-difluoretil(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5- il)-6-metilpiridin-2-il)carbamat			625,2
691	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin- 5-il)piridin-2-il)carbamat			619,3
692	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1- (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			610,2
693	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil) -1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			653,3

[Tabelul 1-137]

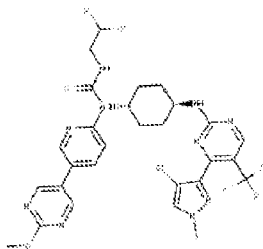
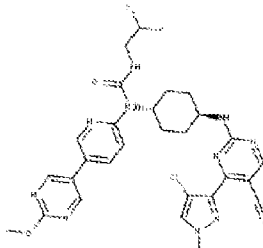
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
694	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			611,2
695	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			654,2
696	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-il)carbamate			600,2
697	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			611,2
698	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			654,2
699	etil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			589,2

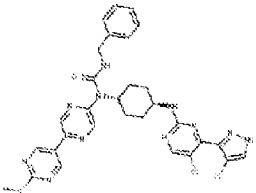
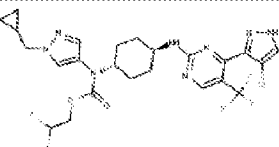
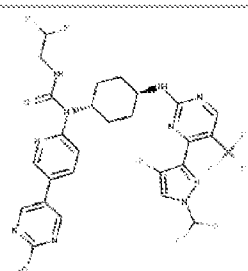
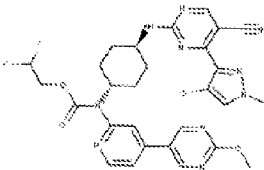
[Tabelul 1-138]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
700	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			625,2

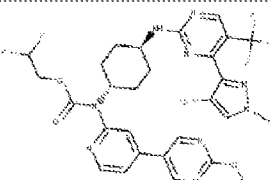
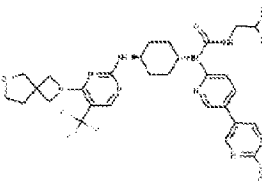
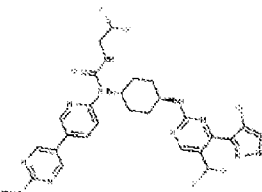
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
701	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2- metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il) carbamat			662,2
702	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat			668,2
703	etil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5- il)piridin-2-il)carbamat			589,2
704	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamat			625,2
705	3-benzil-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(difluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			662,2

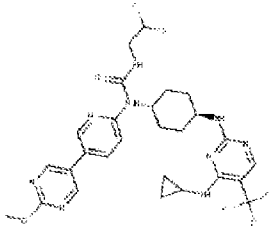
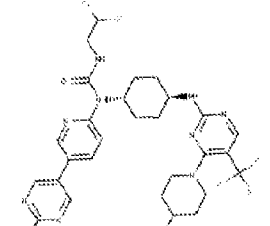
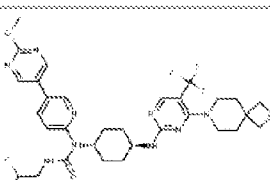
[Tabelul 1-139]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
706	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2, 2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			667,2
707	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil))-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			624,2

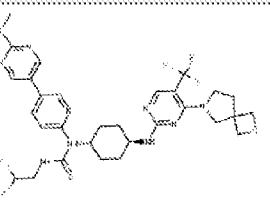
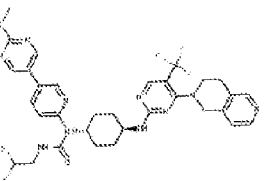
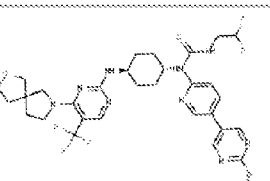
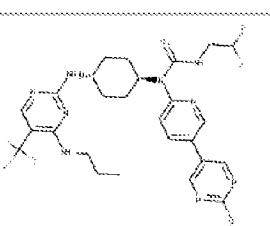
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
708	3-benzil-1-(trans-4-((5-clor-4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2)metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			646,2
709	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)carbamate			589,2
710	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			703,3
711	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			625,3

[Tabelul 1-140]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
712	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(4-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			668,3
713	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(6-oxa-2-azaspiro [3,4]octan-2-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			664,3
714	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(difluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			635,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
715	1-(trans-4-((4-(ciclopropilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			608,3
716	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			652,3
717	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-7-azaspiro [3,5]nonan-7-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			678,3

[Tabelul 1-141]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
718	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-6-azaspiro [3,4]octan-6-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			664,3
719	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree	2- 		685,4
720	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(2-oxa-7-azaspiro [4,4]nonan-7-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			678,3
721	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(propilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			610,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
722	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((propan-2-il)) amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			610,3
723	1-(trans-4-((4-((3,3-difluorciclobutil)amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			658,3

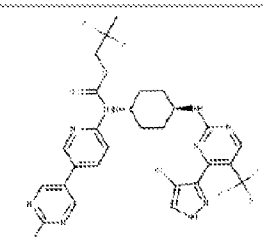
[Tabelul 1-142]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
724	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(((1-metil-1H)) -imidazol-2-il)metil)amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			662,3
725	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(1,4-oxazepan-4) -il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			652,3
726	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(4-hidroxiiazepan-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			666,3
727	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-5-(trifluormetil)pirimidin -2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			674,3
728	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(5-oxa-2-azaspiro [3,4]octan-2-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			664,3

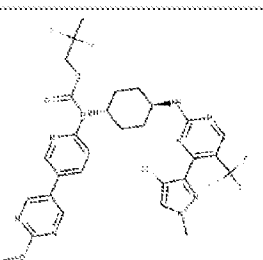
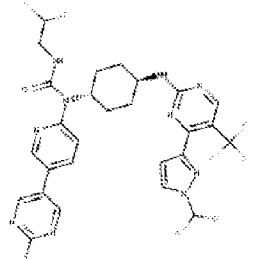
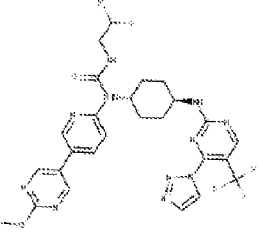
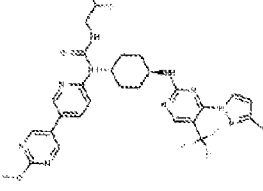
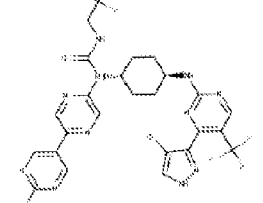
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
729	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			671,3

[Tabelul 1-143]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
730	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			685,3
731	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			643,3
732	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(ciclopropilmetil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			657,3
733	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(4-fluor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			637,3
734	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(difluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			649,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
735	2,2-difluorpropil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat			668,2

[Tabelul 1-144]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
736	2,2-difluorpropil (trans-4-((4-(4-clor-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat			682,3
737	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			669,3
738	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(1H-1,2,3)-triazol-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			620,3
739	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-(3-metil-1H-pirazol)-1-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			633,3
740	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluorpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			668,3

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
741	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			708,3

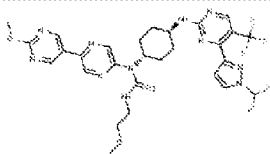
[Tabelul 1-145]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
742	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-((1-fluorociclopropil)metil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			662,3
743	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin)-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			672,2
744	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			654,3
745	1-(trans-4-((4-(4-clor-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			668,3
746	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-amino)ciclohexil)-3-hidroxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-metilazetidin-1-carboxamidă			660,3

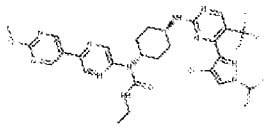
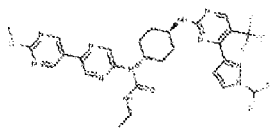
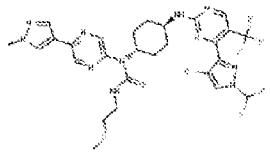
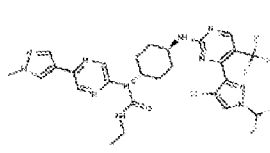
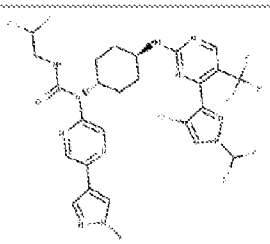
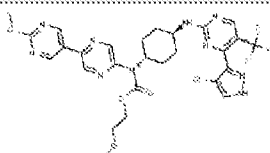
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
747	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)-amino)ciclohexil)-3,3-difluor-N-(5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)pirolidin-1-carboxamidă			680,3

[Tabelul 1-146]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
748	2,2,2-trifluoretil(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2)-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			673,2
749	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)carbamat			709,3
750	2-(dimetilamino)etil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2- metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			662,3
751	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-3,3-difluor-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidin-1-carboxamidă			666,2
752	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			698,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
753	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			664,3

[Tabelul 1-147]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
754	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3- etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			668,3
755	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			634,3
756	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3- (2-metoxietil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			670,3
757	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3- etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			640,3
758	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			676,2
759	2-metoxietil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il) amino) ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5) -il)pirazin-2-il)carbamat			649,3

[Tabelul 1-148]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
760	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1- metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat			635,3
761	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin) -5-il)pirazin-2-il)carbamat			718,3
762	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1 -(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			721,2
763	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-metoxietil) -1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			636,3
764	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			606,3
765	3-(2,2-difluoretil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			642,3

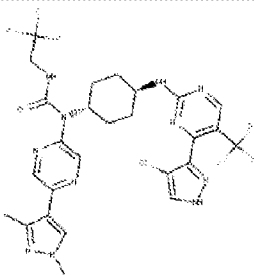
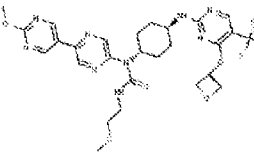
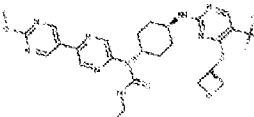
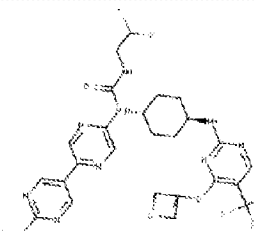
[Tabelul 1-149]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
766	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)pirazin-2-il)carbamat			710,3

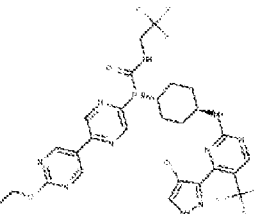
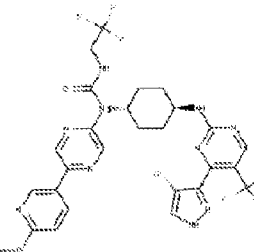
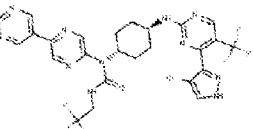
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
767	2-(dimetilamino)etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-) metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate			717,3
768	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			687,3
769	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(1) -metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)carbamate			662,2
770	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(4-clor-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-pirazin-2-il)carbamate			676,3
771	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-fluor-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidin-1-carboxamidă			648,3

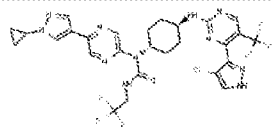
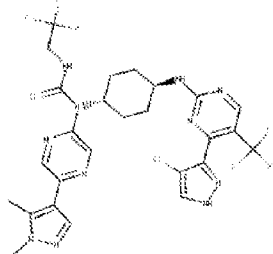
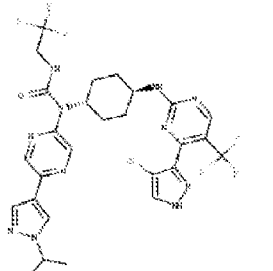
[Tabelul 1-150]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
772	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)pirazin-2-il)azetidin-1-carboxamidă			630,3
773	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-3-metoxi-N-(5) -(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)azetidin-1-carboxamidă			660,3

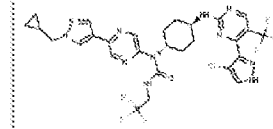
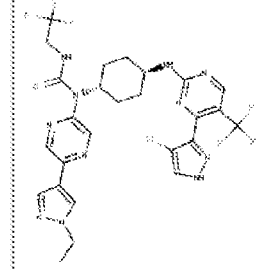
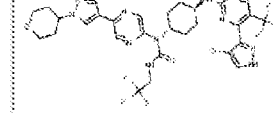
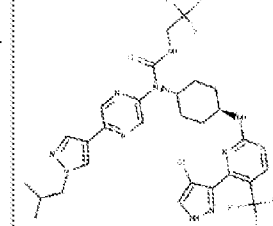
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
774	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1,3)-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			658,3
775	3-(2-metoxietil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il))oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			634,3
776	3-etil-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			604,3
777	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((3-metiloxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			640,3

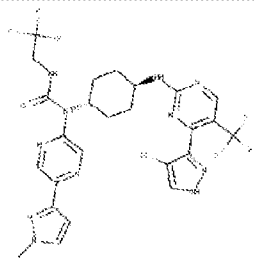
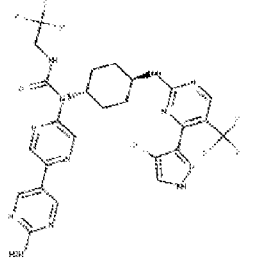
[Tabelul 1-151]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
778	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(2-etoxi-pirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			686,3
779	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			671,2
780	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(pirimidin- 5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			642,2

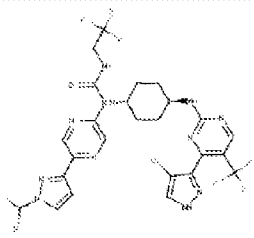
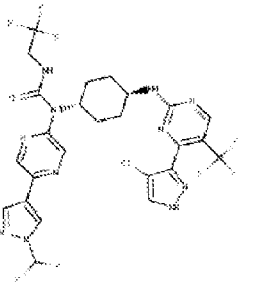
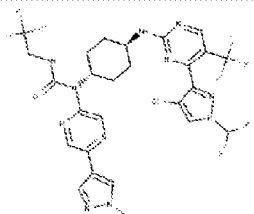
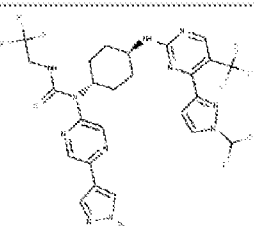
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
781	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			670,3
782	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1,5)-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			658,2
783	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			672,3

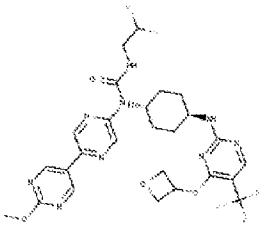
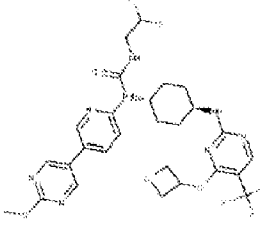
[Tabelul 1-152]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
784	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			684,3
785	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-etil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			658,2
786	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			714,3
787	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			708,3

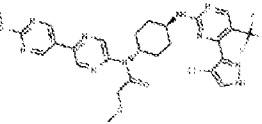
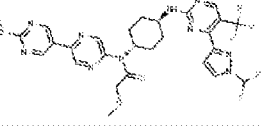
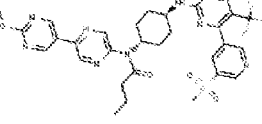
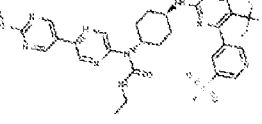
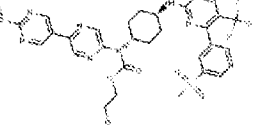
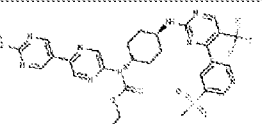
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
788	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			666,2
789	1-(5-(2-aminopirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil))pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			657,2

[Tabelul 1-153]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
790	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			702,2
791	1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			680,2
792	1-(trans-4-((4-(4-clor-1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			694,3
793	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			660,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
794	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il))oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			626,3
795	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il))oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			625,3

[Tabelul 1-154]

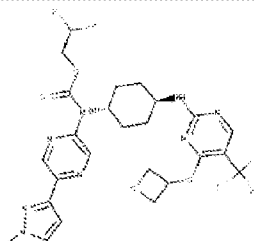
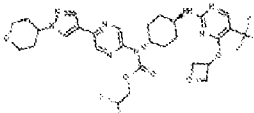
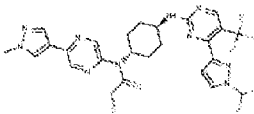
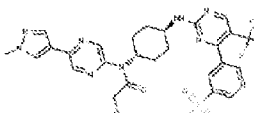
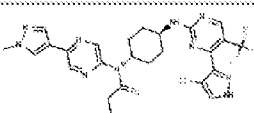
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
796	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă			619,3
797	N-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă			635,3
798	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă			672,3
799	3-etil-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			673,3
800	2-metoxietil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate			704,2
801	etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamate			674,3

[Tabelul 1-155]

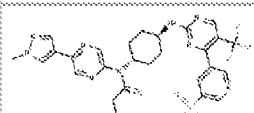
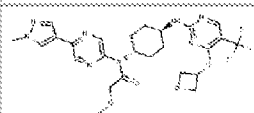
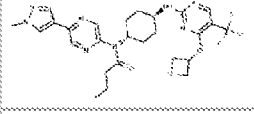
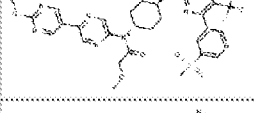
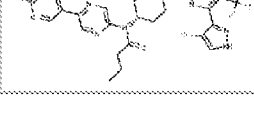
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
802	3-((1-aminociclopropil)-metil)-1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il) amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			675,4
803	(1-aminociclopropil)metil (trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			676,3
804	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il) amino) ciclohexil)-3-(2-hidroxi -2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			678,3
805	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2) -metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-((oxetan-3-il)metil)uree			676,3
806	3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-) 3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)uree			598,3
807	3-(3,3-difluorciclobutil)-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			735,3

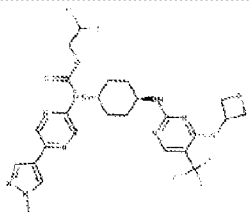
[Tabelul 1-156]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
808	2-(morfolin-4-il)etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			759,4

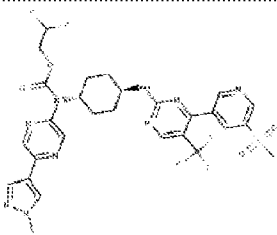
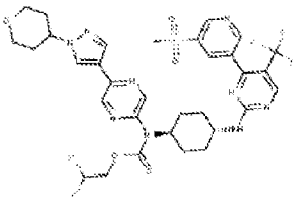
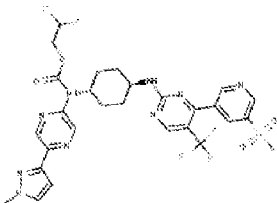
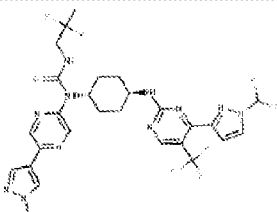
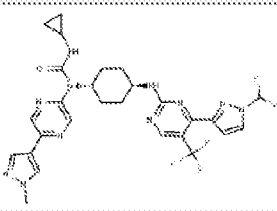
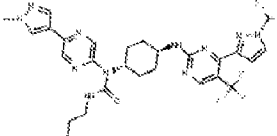
Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
809	2,2-difluoretil (5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat			599,3
810	2,2-difluoretil (5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il))oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamat			669,3
811	N-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă			607,3
812	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă			646,3
813	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamidă			589,2

[Tabelul 1-157]

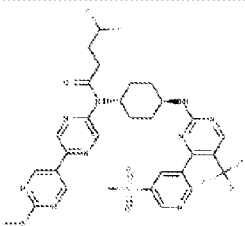
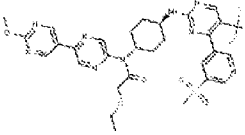
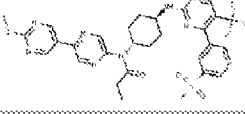
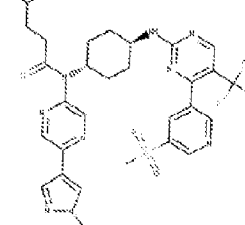
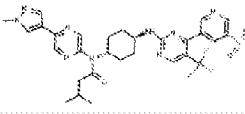
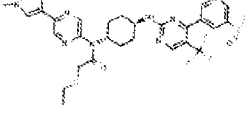
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
814	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamidă			644,3
815	2-metoxi-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)acetamidă			563,3
816	N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)butanamidă			561,3
817	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă			674,3
818	N-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă			617,3

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
819	2,2-difluoretil (5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbammat			599,3

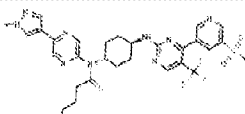
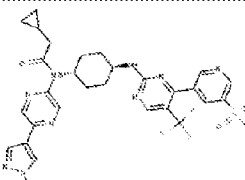
[Tabelul 1-158]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
820	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil) -1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbammat			682,2
821	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbammat			752,3
822	2,2-difluoretil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil) -1H-pirazol-3-il)-pirazin-2-il)carbammat			682,2
823	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoropropil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			656,3
824	3-ciclopropil-1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree			618,3
825	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-3-propiluree			620,3

[Tabelul 1-159]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
826	4,4-difluor-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5)-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă			708,3
827	2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă			688,3
828	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)propanamidă			658,4
829	4,4-difluor-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5)-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamidă			680,3
830	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-metil-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)butanamidă			658,3
831	2-etoxi-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă			660,3

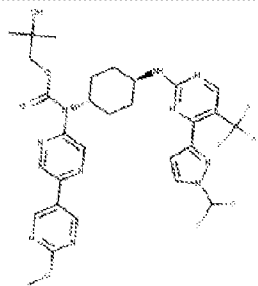
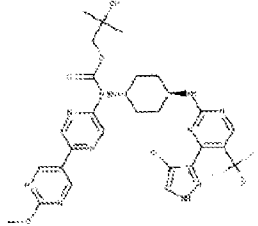
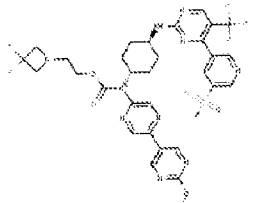
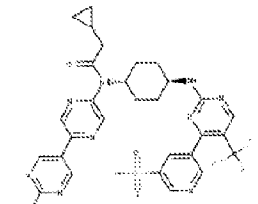
[Tabelul 1-160]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
832	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)pentanamidă			658,3
833	2-ciclopropil-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)acetamidă			656,3

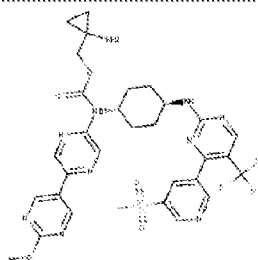
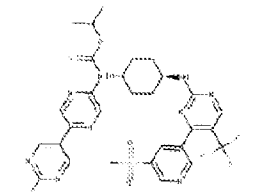
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
834	2-(dimetilamino)-2-metilpropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino) ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			745,4
835	3-(2,2-difluoropropil)-1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree			723,3
836	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			718,3
837	2-(azetidin-1-il)etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbamat			729,3

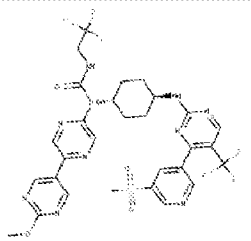
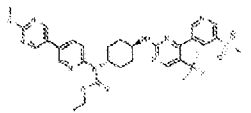
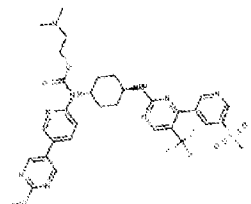
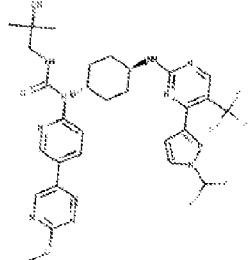
[Tabelul 1-161]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
838	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat			690,3
839	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat			651,3

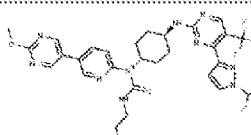
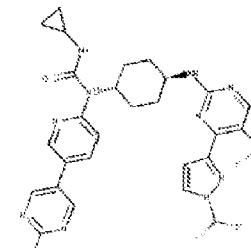
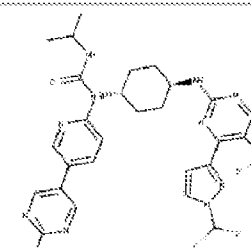
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
840	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5- (2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbammat			679,3
841	2-hidroxi-2-metilpropil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2)-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbammat			663,3
842	2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbammat			765,3
843	2-ciclopropil-N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5- (2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)acetamidă			684,3

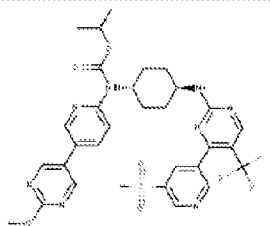
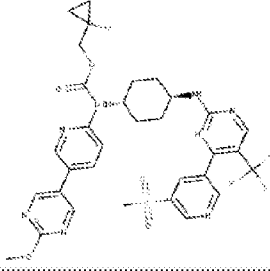
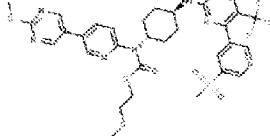
[Tabelul 1-162]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
844	(1-aminociclopropil)metil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)pirazin-2-il)carbammat			715,3
845	propan-2-il (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin- 5-il)pirazin-2-il)carbammat			688,3

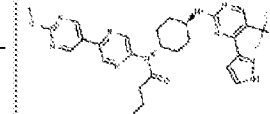
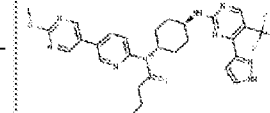
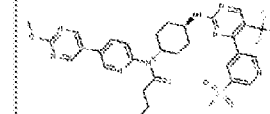
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
846	1-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-3-(2,2,2-trifluoretil)uree			727,3
847	etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			673,3
848	2-(dimetilamino)etil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamate			716,3
849	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			677,3

[Tabelul 1-163]

Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
850	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-propiluree			647,3
851	3-ciclopropil-1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree			645,3
852	1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-propan-2-iluree			647,3

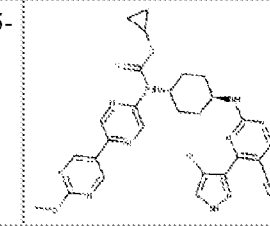
Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
853	propan-2-il (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin- 5-il)piridin-2-il)carbamate			687,3
854	(1-fluorociclopropil)metil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)piridin-2-il)carbamate			717,3
855	2-metoxietil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5- il)piridin-2-il)carbamate			703,3

[Tabelul 1-164]

Ex. Nr.	Numele IUPAC	formula structurala	sare	MS
856	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-N-(trans-4-((4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2 il)amino)ciclohexil)butanamidă			583,3
857	N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)-N-(trans-4-((4-(1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2 il)amino)ciclohexil)butanamidă			582,4
858	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin- 5-il)piridin-2-il)butanamidă			671,3

5 în plus, compușii din Exemplele de referință 1 - 10 din următoarele tabele au fost produși conform metodelor prezentate în exemplele menționate mai sus sau unei metode analoge acestora. În tabele, MS arată valorile măsurate.

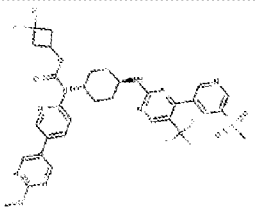
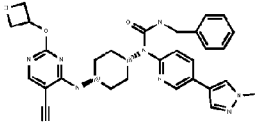
[Tabelul 2-1]

Ref. Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
1	ciclopropil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin- 2-il)carbamate			588,2

Ref. Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
2	N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin)-5-il)pirazin-2-il)ciclopropancarboxamidă			670,3
3	ciclopropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)-piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(1-metil-1H- pirazol-4-il)pirazin-2-il)carbamat			658,3
4	ciclopropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il))piridin-2-il)carbamat			685,3
5	1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)-1-(trans-4-((4-((oxetan-3-il)oxi)-5-(trifluormetil)pirimidin-il)amino)ciclohexil)uree			562,2
6	3,3-difluorciclobutil (trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-cianopirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5- il)piridin-2-il)carbamat			637,2

[Tabelul 2-2]

Ref. Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
7	3,3-difluorciclobutil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin) -5-il)pirazin-2-il)carbamat			736,3
8	ciclopropil (trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il) pirazin-2-il)carbamat			686,3

Ref. Ex. Nr.	nume IUPAC	formula structurala	sare	MS
9	3,3-difluorciclobutil(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il)amino)-ciclohexil)(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)carbammat			735,3
10	3-benzil-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)uree			580,4

Exemplul experimental 1: Test de legare CDK12

(1) Sinteza AT-7519 marcat cu BODIPY-FL

La un amestec de 4-((2,6-diclorbenzoil)amino)-N-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamidă (AT-7519) (14,92 mg), (3-(2-((3,5-dimetil-1H-pirol-2-il-kappa-N)metilen)-2H-pirol-5-il-kappa-N)propanoat) (difluor)bor (9,5 mg), HATU (16,08 mg) și DMF (0,5 ml) s-a adăugat DIPEA (0,017 ml) la temperatura camerei și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost purificat prin HPLC (apă/acetoneitril, pe bază de adădire 0,1% TFA). Frația obținută a fost neutralizată cu soluție apoasă saturată de carbonat acid de sodiu și extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de magneziu și concentrat sub presiune redusă. Reziduul obținut a fost trecut printr-o coloană scurtă de silicagel (metanol/acetat de etil) și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Solidul obținut a fost spălat cu acetat de etil/heptan (1/1) pentru a da (4-((2,6-diclorbenzoil)amino)-N-(1-(3-(2-((3,5-dimetil-1H-pirol-2-il-kappa-N)metilen)-2H-pirol-5-il-kappa-N)propanoil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamidat) (difluor)bor (AT-7519 marcat cu BODIPY-FL) (14 mg).

(2) Confirmarea legării CDK12 și AT-7519 marcat cu BODIPY-FL de către TR-FRET

S-au adăugat diferite concentrații de AT-7519 marcat cu BODIPY-FL la un tampon de testare (50 mM Hepes (pH 7,2-7,5), 10 mM MgCl₂, EGTA 1 mM, Brij-35 0,01%, DTT 0,1 mM) suplimentat cu complex CDK12/CycK marcat cu His, streptavidină marcată cu terbiu (Cisbio) și anticorp anti-histidină marcat cu biotină (Thermo Fisher Scientific). Concentrația finală de complex CDK12/CycK, streptavidină marcată cu terbiu și anticorp anti-histidină marcat cu biotină a fost stabilită la 2,5 nM, 0,2 nM și, respectiv, 0,4 nM. După ce a stat la fel timp de 120 de minute la temperatura camerei, intensitatea fluorescenței derivate din terbiu și BODIPY-FL a fost măsurată folosind Envision (PerkinElmer). Valoarea semnalului fiecărui godeu a fost determinată utilizând raportul TR-FRET calculat prin următoarea formulă.

Un test similar a fost efectuat în prezența a 2 μM AT-7519 și luat ca semnal TR-FRET nespecific. S-a confirmat că AT-7519 marcat cu BODIPY-FL se leagă în mod specific de CDK12, deoarece semnalul TR-FRET în condiții de absență a AT-7519 a fost semnificativ ridicat în comparație cu cel în prezența a 2 μM AT-7519 (Fig. 1).

(3) Măsurarea activității inhibitorii CDK12 prin test de legare

Complexul CDK12/CycK marcat cu His a fost adăugat la un tampon de testare de legare suplimentat cu AT-7519 etichetat BODIPY-FL, streptavidină marcată cu terbiu și anticorp anti-histidină marcat cu biotină, iar amestecul a fost lăsat nu mai puțin de 60 de minute la temperatura camerei. Această soluție a fost adăugată pe o placă de testare care conține un compus de testat distribuit în aceasta și amestecul a fost lăsat în repaus timp de 120 de minute la temperatura camerei. Concentrația finală de complex CDK12/CycK, AT-7519 marcat cu BODIPY-FL, streptavidină marcată cu terbiu și anticorp anti-histidină marcat cu biotină a fost stabilită la 2 nM, 66 nM, 0,2 nM și, respectiv, 0,4 nM. Intensitatea fluorescenței derivată din terbiu și BODIPY-FL a fost măsurată folosind Envision. Valoarea semnalului fiecărui godeu a fost determinată utilizând raportul TR-FRET calculat prin următoarea formulă.

Rata inhibitorie (%) a compusului de testat împotriva CDK12 a fost calculată prin următoarea formulă.

Raportul TR-FRET al amestecului de reacție enzimatică CDK12 în condiții de non-adăugare a compusului este indicat ca martor, iar raportul TR-FRET în condiții de adădire de 3 μM AT-7519 este indicat ca martor.

Rata de inhibiție a compusului de testat împotriva CDK12 la 1 μM este prezentată mai jos.

[Tabelul 3-1]

MD/EP 3782986 T2 2024.11.30

190

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 μ M (%)
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
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

[Tabelul 3-2]

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 μ M (%)
611	101
614	95
619	98
620	97
623	100
625	103
626	105
627	98
628	100
629	100
630	104
631	103
633	102

(4) Măsurarea activității inhibitorii CDK12 prin test de legare (condiții de concentrație ridicată AT-7519 marcat cu BODIPY-FL)

5 Complexul CDK12/CycK marcat cu His a fost amestecat cu un tampon de testare de legare suplimentat cu AT-7519 marcat BODIPY-FL, streptavidină marcată cu terbiu și anticorp anti-histidină marcat cu biotină. Această soluție a fost adăugată pe o placă de testare care conține un compus de testat distribuit în aceasta și amestecul a fost lăsat în repaus timp de 120 de minute la temperatura camerei. Concentrația finală de complex CDK12/CycK, AT-7519 marcat cu BODIPY-FL, streptavidină marcată cu terbiu și anticorp antihistidină marcat cu biotină a fost stabilită la 8 nM, 1320 nM, 0,2 nM și, respectiv, 0,4 nM. Intensitatea fluorescenței derivată din terbiu și BODIPY-FL a fost măsurată folosind Envision. Valoarea semnalului fiecărui godeu a fost determinată utilizând raportul TR-FRET calculat prin următoarea formulă.

15 Rata inhibitorie (%) a compusului de testat împotriva CDK12 a fost calculată prin următoarea formulă.

 Raportul TR-FRET al amestecului de reacție enzimatică CDK12 în condiții de non-adăugare a compusului este indicat ca martor, iar raportul TR-FRET în condiții de adiție de 30 μ M AT-7519 este indicat ca martor.

20 Rata de inhibiție a compusului de testat împotriva CDK12 la 1 μ M este prezentată mai jos.

[Tabelul 3-3]

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 μ M (%)
612	100
640	105
693	100
729	92
740	86
741	87
742	87
743	81
744	92
745	94

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 μ M (%)
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
831	107
836	106
838	103
841	79
848	108
849	110
858	109

Exemplul experimental 2: Măsurarea activității inhibitorii CDK12/CycK

- Un compus de testat dizolvat în DMSO a fost adăugat la o soluție de reacție (50 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0,01% Tween 20, 0,01% BSA) care conține enzima CDK12/CycK și proteina 1 de legare a eIF4E marcată cu ULIGHT peptida (4E-BP1) (Thr37/Thr46) (PerkinElmer), iar amestecul a fost reacționat la temperatura camerei timp de 60 min. Compusul de testat a fost adăugat pentru a da o soluție de ATP cu o concentrație finală de 10 μ M sau 500 μ M pentru a începe reacția enzimatică, iar amestecul a fost reacționat la temperatura camerei timp de 60 min. S-a adăugat un tampon de detectare LANCE (PerkinElmer) care conține anticorp anti-fosforilare 4E-BP1 (Thr37/Thr46) marcat cu europiu (PerkinElmer) și EDTA (concentrație finală 10 mM) pentru a întrerupe reacția. După 60 de minute în repaus, valoarea fluorescenței de descompunere în timp (excitație 320 nm, emisie 615 nm, 665 nm) a fost măsurată de Envision (PerkinElmer). Rata inhibitorie (%) a compusului de testat împotriva CDK12/CyclinK a fost calculată prin următoarea formulă.

Numărul amestecului de reacție enzimatică CDK12 în condiții de non-adăugare a compusului este indicat ca martor, iar numărul în condiții de non-adăugare a compusului și a enzimei CDK12/CycK este indicat ca martor.

5 Rezultatele măsurate prin metoda menționată mai sus (rata inhibitorie (%)) a valorii semnalului la compusul de testat la 1 μM relativ la martor sunt prezentate mai jos.

[Tabelul 4]

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 μM (%)
319	98
440	101
469	103
485	103
527	99
530	104
536	95
539	109
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

Exemplul experimental 3: măsurarea CTD pSer2 utilizând celula de cancer ovarian uman A2780 și metoda Western în celulă

10 Celulele A2780 (ATCC) au fost însămânțate într-o placă cu 96 de godeuri la $1,8 \times 10^4$ celule/godeu, iar celulele au fost cultivate peste noapte într-un mediu de cultură celulară RPMI1640 (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) care conține 10% FBS (ser fetal bovin) și 1% penicilină/streptomicină. S-a adăugat un compus de testat dizolvat într-un mediu celular, iar amestecul a fost lăsat timp de 4 ore într-un incubator CO₂ (37°C). Celulele au fost fixate cu ALTFiX (Falma) timp de 30 de minute și spălate de 3 ori

15 cu un tampon de spălare (20 mM Tris-HCl (pH 7,5), 500 mM NaCl, 0,1% Tween20). S-a adăugat 0,1% Triton-X-100 diluat cu PBS(-) și amestecul a fost incubat la temperatura camerei timp de 15 min. După aceea, a fost adăugat un tampon de blocare (LI-COR) și amestecul a fost incubat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat un anticorp anti-CTD pS2 (Abcam) suspendat într-un diluant de anticorp (tampon

de blocare: PBS(-)-diluat 0,1% Tween20 = 1:1) și amestecul a fost incubat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost spălat de 3 ori cu un tampon de spălare, a fost adăugat anticorp anti-goat marcat cu IRDye800CW (LI-COR) și amestecul a fost incubat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost spălat de 3 ori cu un tampon de spălare, iar lungimea de undă de fluorescență la 800 nm a fost măsurată de Aerius (LI-COR).

Rata inhibitoare (%) a compusului de testat împotriva A2780 intracelular CTD pSer2 a fost calculată prin următoarea formulă.

Numărul de celule A2780 în condiții de non-adăugare a compusului este indicat ca martor, iar numărul în condiții de non-adăugare a compusului și a anticorpului primar este indicat ca martor.

Rezultatele măsurate prin metoda menționată mai sus (rata inhibitoare a valorii semnalului la 1 μM compus de testat față de martor) sunt prezentate mai jos.

[Tabelul 5]

Exemplul nr.	Rata inhibitoare la 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
609	41
610	49
611	48
614	54

Exemplul experimental 4: Test de suprimare a proliferării in vitro

Activitatea de supresie a proliferării compusului în celulele A2780 a fost evaluată prin următoarea metodă.

Celulele A2780 au fost însămânțate într-o placă albă cu 384 de godeuri la o densitate celulară de 1.000 celule/40 μL/godeu sau o placă albă cu 96 de godeuri la o densitate celulară de 1.000 celule/90

µL/godeu folosind un mediu de testare (mediu RPMI1640 care conține ser fetal bovin 10% (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation)) și incubat la 37°C în 5% CO₂.

5 A doua zi, un compus de testat dizolvat în dimetil sulfoxid (DMSO) a fost diluat cu un mediu de testare, soluția de compus obținută a fost adăugată cu 40 ui/godeu sau 10 µL/godeu în fiecare godeu al plăcii care conține celule A2780 și amestecul a fost incubat (grupul de adiție al compusului de testat). În plus, s-a efectuat o reacție similară fără adăugarea compusului de testat (grupul de non-adiție al compusului de testat).

10 Trei zile mai târziu, s-au adăugat 80 µL sau 100 µL de reactiv CellTiter-Glo (Promega) și amestecul a fost agitat timp de 10 minute. După aceea, luminiscenta fiecărui godeu a fost măsurată prin contor multietichetă ARVO-MX (Perkin Elmer Inc.).

Rata inhibitorie a proliferării (%) fiecărui compus de testat față de celulele A2780 a fost calculată prin următoarea formulă de calcul.

Rata inhibitorie a proliferării celulare A2780 (%) a compusului de testat la 1 µM este prezentată mai jos.

15 [Tabelul 6-1]

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 µM (%)
319	97
440	98
469	97
485	97
527	97
530	97
536	91
539	96
553	98
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

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 µM (%)
729	98
740	96
742	96
743	95
744	97
764	95
766	99
767	99

[Tabelul 6-2]

Exemplul nr.	Rata inhibitorie la 1 µM (%)
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

Exemplul experimental 6: Acțiune antitumorală asupra modelului purtător de tumori SUM149PT CELLS

Celulele umane de cancer de sân SUM149PT au fost suspendate într-o soluție de Matrigel (BD BIOSCIENCES): HBSS (Thermo Fisher Scientific) = 1:1 și transplantate subcutanat la 3×10⁶ celule la nivelul abdomenului BALB/cAJcl-nu/nu (CLEA Japan, Inc.). Diametrul tumorii pentru tumoarea grefată a fost măsurat și volumul tumorii a fost calculat prin următoarea formulă.

$$\text{Volumul tumorii} = \text{axa majoră} \times \text{axa minoră} \times \text{axa minoră} \times \{1/2\}$$

Indivizi care au o tumoare crescută la un volum de aproximativ 120 mm³ au fost selectați și au fost utilizați 5 șoareci per grup pentru experiment. O suspensie a compusului de testat în soluție de metilceluloză 0,5% (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) a fost administrată oral într-o doză de 60 mg/kg (10 mL/kg) de două ori pe zi timp de 2 săptămâni. Volumul tumorii a fost măsurat de-a lungul timpului cu o zi înainte de începerea administrării și la fiecare 4 zile din ziua 3. A doua zi după terminarea medicației timp de 14 zile, a fost măsurat în final diametrul tumorii și a fost calculat volumul tumorii. Rata de proliferare tumorală a grupului de administrare a compusului de testat în comparație cu grupul de administrare martor a fost luată ca raport de creștere a volumului mediu al tumorii T/C și calculată prin următoarea formulă.

T/C al compusului de testat este prezentat mai jos.

[Tabelul 7]

compusul de testat (exemplul nr.)	doza (mg/kg)	T/C (%)
612	60	-22

Exemplul de formulare 1 (producerea capsulei)

1) compusul din Exemplul 1	30 mg
2) celuloză sub formă de pudră fină	10 mg
3) lactoză	19 mg
4) stearat de magneziu	1 mg
	total 60 mg

1), 2), 3) și 4) sunt amestecate și umplute într-o capsulă de gelatină.

Exemplul de formulare 2 (producția de comprimate)

1) compusul din Exemplul 1	30 g
2) lactoză	50 g
3) amidon de porumb	15 g
4) carboximetilceluloza de calciu	44 g
5) stearat de magneziu	1 g
1000 comprimate	total 140 g

- 5 Cantitatea totală de 1), 2) și 3) și 4) (30 g) se frământă cu apă, se usucă în vid și se cerne. Pulberea cernută este amestecată cu 4) (14 g) și 5) (1 g), iar amestecul este perforat cu o mașină de tabletare, prin care se obțin 1000 de comprimate conținând 30 mg de compus din Exemplul 1 per tabletă.

[Aplicabilitate industrială]

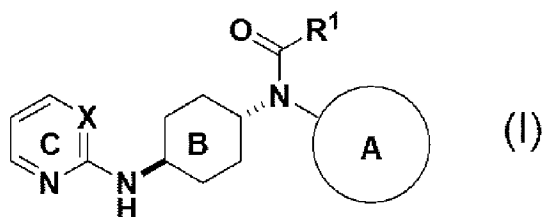
- 10 Compusul prezentei invenții poate avea o acțiune superioară de inhibare a CDK12 și este de așteptat să fie util ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer și altele asemenea.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- EP-A2- 1 464 335
- ITO, M. ET AL.: "Discovery of 3-Benzyl-1-(trans-4- ((5-cyanopyridin-2-yl)amino)cyclohexyl)-1-arylurea derivatives as novel and selective cyclin- dependent kinase 12 (CDK12) inhibitors", J. MED. CHEM., vol. 61, no. 17, 1 August 2018 (2018-08-01), pages 7710 - 7728, XP055618079, doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00683
- DATABASE REGISTRY 8 June 2008 (2008-06-08), retrieved from STN Database accession no. 1026426-87-8
- WO-A1-2016/193939
- DATABASE REGISTRY 4 December 2011 (2011-12-04), retrieved from STN Database accession no. 1348645-64-6
- WO-A2-2016/142855
- JP-A- 2016 533 379

(57) Revendicări:

1. Un compus reprezentat prin formula (I):



în care

X este CH sau N;

R¹ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare heterociclică opțional substituită sau -NR²R³;

R² este un atom de hidrogen sau un substituent;

R³ este un substituent;

inelul A este un inel aromatic opțional substituit suplimentar;

inelul B este un inel ciclohexan opțional substituit suplimentar;

inelul C este o grupare heterociclică aromatică cu 6 atomi, opțional substituită suplimentar, care conține azot, sau o sare a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1, în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (3) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită sau (5) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, R³ este (i) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită sau (ii) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită;

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, (5) o grupare C₂₋₆ alchenil opțional substituită, (6) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, (7) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu de la 3 la 14 membri include de asemenea una având o structură de inel spiro) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, (4) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o structură heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită.

3. Compus conform revendicării 1, în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, o grupare C₆₋₁₄ ariloxi și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (3) o grupare C₆₋₁₄ aril, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₆₋₁₄ aril sau (5) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o grupare C₁₋₆ alchil

opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{6-14} aril, R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (b) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare ciano, o grupare C_{1-6} alcoxi, o grupare C_{1-6} alchilsulfonil și o grupare C_{1-6} alchilsulfonilamino, (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (d) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil și o grupare C_{1-6} alcoxi sau (ii) o grupare C_{6-14} aril];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4)) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (5) o grupare C_{2-6} alchenil, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alcoxi și (d) o grupare carbamoil, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alcoxi, (b) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare ciano și o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alchil, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi, (e) o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, (f) o grupare carbamoil, (g) o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchilamino și (h) o grupare C_{1-6} alchilsulfonil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alcoxi, o grupare carbamoil, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (c) o grupare C_{1-6} alcoxi, (d) o grupare amino, (e) o grupare carboxi, (f) o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil, (g) o grupare carbamoil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar;

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) un grup ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (e) o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchilamino, (f) o grupare C_{1-6} alchil-carbonilamino, (g) o grupare C_{1-6} alchil-carbonil, (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchil, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchilsulfonil, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen, (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchilsulfonil și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (vii) o grupare mono- sau di- C_{1-6} alchilamino, (viii) o grupare C_{1-6} alchil-carbonilamino, (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C_{1-6} alchilsulfonil, (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C_{1-6} alchil și (xii) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{3-10} cicloalchil și o grupare (C_{1-6} alchil) (C_{1-6} alchil-sulfonil) amino, (b) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (gruparea C_{3-10} cicloalchil include, de asemenea, una care are o structură de inel spiro), (c) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C_{1-6} alchilsulfonil, (d) o grupare C_{3-10} cicloalchil-carbonil, (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită

cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (f) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen, (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino, (l) o grupare dimetil(oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, (h) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și (i) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri.

4. Compus conform revendicării 1, în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₆₋₁₄ ariloxi și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₆₋₁₄ aril și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (3) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen și R³ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (b) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintr-o grupare C₁₋₆ alcoxi;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen, (c) o grupare C₁₋₆ alchil și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil.

5. Compus conform revendicării 1, în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ grupare alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită și o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită, o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (3) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită, (4) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită, o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită și o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită sau (5) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen sau o

grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C_{6-14} aril opțional substituită și R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită, o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, o grupare amino opțional substituită, o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită și o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită, (ii) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită sau (iii) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare hidroxi, (4)) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (5) o grupare C_{2-6} alchenil opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (7) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carboxi, (10) o grupare carbamoil opțional substituită, (11) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include de asemenea una având o structură de inel spiro) și (12) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel piridinic (adică X este CH) sau un inel pirimidinic (adică X este N), fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită, (4) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită, (5) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită, (6) o grupare C_{6-14} ariloxi opțional substituită, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică opțional substituită cu 3 până la 14 membri, (8) o grupare amino opțional substituită, (9) o grupare carbamoil opțional substituită, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită.

6. Compus conform revendicării 1, în care

R^1 este (1) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C_{3-10} cicloalchil, o grupare C_{1-6} alcoxi și o grupare C_{6-14} ariloxi, (2) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare amino, (d) o grupare C_{6-14} aril, (e) o grupare C_{1-6} alcoxi, (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (3) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C_{1-6} alchil, o grupare C_{1-6} alcoxi și o grupare C_{6-14} aril sau (4) $-NR^2R^3$ [R^2 este un atom de hidrogen sau o grupare C_{1-6} alchil și R^3 este (i) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen și o grupare amino, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi, (e) o grupare C_{6-14} aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (f) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (g) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (h) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (ii) o grupare C_{3-10} cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C_{6-14} sau o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen și (b) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (3) o grupare C_{1-6} alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare C_{1-6} alcoxi și (c) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil, (4) o grupare carbamoil opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu o grupare C_{1-6} alcoxi, (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una având o structură de inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C_{1-6} alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C_{3-10} cicloalchil și o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri, (c) o grupare C_{3-10} cicloalchil, (d) o grupare C_{1-6} alcoxi, (e) o grupare amino, (f) o grupare carboxi, (g) o grupare C_{1-6} alcoxi-carbonil și (h) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar;

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) un atom de halogen, (2) o grupare ciano, (3) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (4) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare ciano, (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (e) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino, (f) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino, (g) o grupare C₁₋₆ o alchil-carbonil, (h) o grupare carbamoil, (i) o grupare sulfamoil și (j) o grupare heterociclică sulfonil nearomatică cu 3 până la 14 membri, (5) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri și (c) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil, (6) o grupare C₆₋₁₄ ariloxi opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil, (7) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil, (8) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectați dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (i) un atom de halogen, (ii) o grupare hidroxi, (iii) o grupare ciano, (iv) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi, (v) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și o grupare sulfamoil, (vi) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (vii) o grupare mono- sau di-C₁₋₆ alchilamino, (viii) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonilamino, (ix) o grupare carbamoil, (x) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (xi) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo și o grupare C₁₋₆ alchil și (xii) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare C₁₋₆ alchil, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil și o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-sulfonil) amino, (b) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi, o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen (gruparea C₃₋₁₀ cicloalchil include, de asemenea, una având o structură de inel spiro), (c) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchilsulfonil, (d) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil-carbonil, (e) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare oxo, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (f) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, (9) o grupare carbamoil, (10) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) un atom de halogen, (c) o grupare hidroxi, (d) o grupare ciano, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare hidroxi și o grupare C₁₋₆ alcoxi, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (h) o grupare C₁₋₆ alchil-carbonil, (i) o grupare carbamoil, (j) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil, (k) o grupare (C₁₋₆ alchil) (C₁₋₆ alchil-carbonil) amino, (l) o grupare dimetil(oxid)-λ⁶-sulfanilidenamino și (m) o grupare metilimino (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (11) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare ciano, (d) un atom de halogen, (e) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre o grupare hidroxi, un atom de halogen, o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, o grupare C₆₋₁₄ aril, o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil și o grupare carbamoil, (f) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil, (g) o grupare C₁₋₆ alcoxi, (h) o grupare C₁₋₆ alcoxi-carbonil, (i) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil și (j) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri.

7. Compus conform revendicării 1, în care

R¹ este (1) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre un atom de halogen, o grupare C₁₋₆ alcoxi și o grupare C₆₋₁₄ ariloxi, (2) o grupare C₁₋₆ alcoxi opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₆₋₁₄ aril, (d) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu o grupare C₁₋₆ alchil și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri sau (3) -NR²R³ [R² este un atom de hidrogen și R³ este o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi, (c) o grupare C₃₋₁₀ cicloalchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (d) o grupare C₆₋₁₄ aril opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (e) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri];

inelul A este un inel de hidrocarbură aromatică C₆₋₁₄ sau o grupare heterociclu aromatic cu 5 până la 14 membri, fiecare dintre care este opțional substituit suplimentar cu 1 - 5 substituenți selectați dintr-o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri, opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare oxo, (b) o grupare C₁₋₆ alchil și (c) o grupare C₁₋₆ alcoxi;

inelul B este un inel ciclohexan nesubstituit suplimentar; și

inelul C este un inel pirimidinic (adică X este N) opțional substituit suplimentar cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (1) o grupare ciano, (2) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen, (3) o grupare heterociclică-oxi nearomatică cu 3 până la 14 membri, (4) o grupare amino opțional mono- sau disubstituită cu substituent(i) selectat(i) dintre (a) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi și (b) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 grupări C₁₋₆ alchil (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro), (5) o grupare heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) un atom de halogen, (b) o grupare hidroxi și (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 grupări hidroxi (gruparea heterociclică nearomatică cu 3 până la 14 membri include, de asemenea, una care are o structură ciclică biciclică, o structură ciclică cu punte sau o structură de inel spiro) și (6) o grupare heterociclică aromatică cu 5 până la 14 membri opțional substituită cu 1 până la 3 substituenți selectați dintre (a) o grupare ciano, (b) un atom de halogen, (c) o grupare C₁₋₆ alchil opțional substituită cu 1 până la 3 atomi de halogen și (d) o grupare C₁₋₆ alchilsulfonil.

8. Un medicament care cuprinde compusul conform revendicării 1 sau o sare a acestuia.

9. Medicament conform revendicării 8 pentru utilizare ca inhibitor CDK12.

10. Medicament conform revendicării 8 pentru utilizare ca medicament profilactic sau terapeutic pentru cancer.

11. Compus conform revendicării 1, care este 1-(trans-4-((4-(4-clor-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2,2-difluoretil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-il)uree sau o sare a acesteia.

12. Compus conform revendicării 1, care este 1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-etil-1-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)uree sau o sare a acesteia.

13. Compus conform revendicării 1, care este N-(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-N-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)butanamidă sau o sare a acesteia.

14. Compus conform revendicării 1, care este 1-(trans-4-((4-(1-(difluormetil)-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-(5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)uree sau o sare a acesteia.

15. Compus conform revendicării 1, care este 2-hidroxi-2-metilpropil(trans-4-((4-(5-(metansulfonil)piridin-3-il)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil) (5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirazin-2-il)carbammat sau o sare a acestuia.

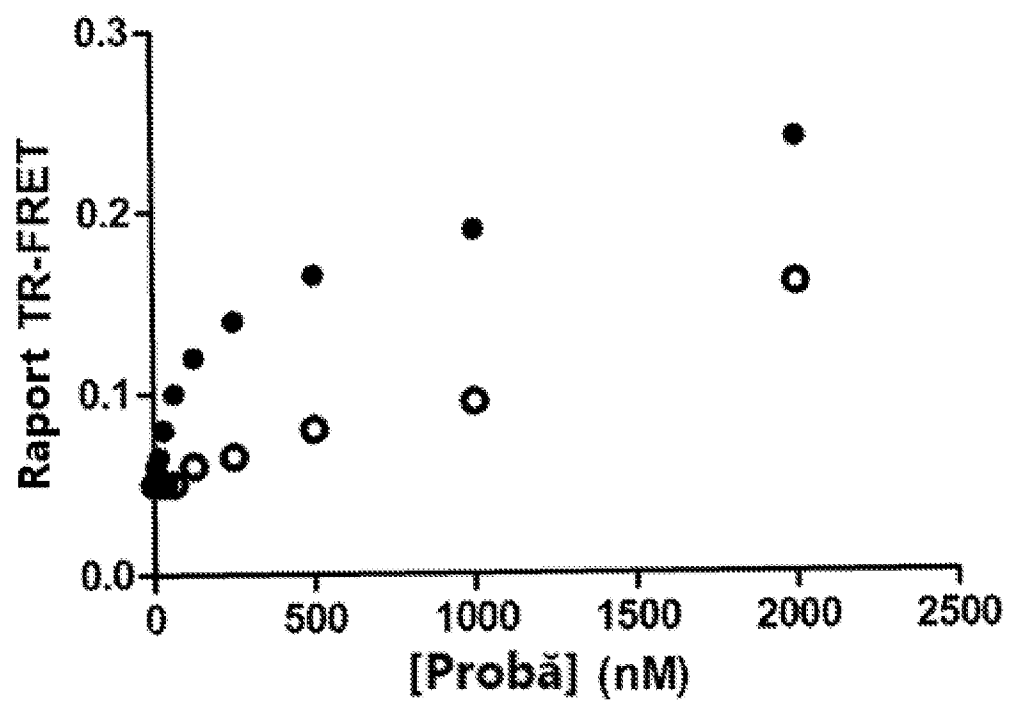


Fig. 1