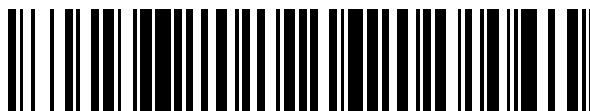


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 312**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/502	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/4375	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61K 31/4709	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2011** **E 11729234 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2582692**

54 Título: **Antagonistas ciclohexil-azetidínico de CCR2**

30 Prioridad:

17.06.2010 US 355663 P

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

06.11.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

LANTER, JAMES C.;
MARKOTAN, THOMAS P.;
SUBASINGHE, NALIN y
SUI, ZHIHUA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 550 312 T3

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

Antagonistas ciclohexil-azetidínico de CCR2**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a compuestos de azetidina sustituidos, que son antagonistas del receptor de citocina quimioatrayente 2 (CCR2), a composiciones farmacéuticas, y a su uso terapéutico. Más particularmente, los antagonistas de CCR2 son compuestos ciclohexil-azetidínico sustituidos útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CCR2 es un miembro de la familia de los receptores GPCR, como lo son todos los receptores de quimiocinas conocidos, y es expresado por los monocitos y los linfocitos T de memoria. La cascada de señalización de CCR2 implica la activación de fosfolipasas (PLC β 2), proteínas quinasas (PKC) y quinasas de lípidos (PI-3-quinasa).

Las citocinas quimioatrayentes (es decir, las quimiocinas) son proteínas relativamente pequeñas (8 kD-10 kD), que estimulan la migración de las células. La familia de quimiocinas se divide en cuatro subfamilias en base al número de residuos de aminoácidos entre las cisteínas altamente conservadas primera y segunda.

La proteína 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1) es un miembro de la subfamilia de quimiocinas CC (donde CC representa que la subfamilia tiene las cisteínas primera y segunda adyacentes) y se une al receptor de quimiocinas de superficie celular 2 (CCR2). MCP-1 es un potente factor quimiotáctico, que, después de unirse a CCR2, interviene en la migración de los monocitos y linfocitos (es decir, la quimiotaxis) hacia un sitio de inflamación. MCP-1 es expresada también por las células musculares cardíacas, las células endoteliales de los vasos sanguíneos, los fibroblastos, los condrocitos, las células del músculo liso, las células mesangiales, las células alveolares, los linfocitos T, los macrófagos, y similares.

Después que los monocitos entran al tejido inflamatorio y se diferencian a macrófagos, la diferenciación de los monocitos proporciona una fuente secundaria de varios moduladores proinflamatorios, incluidos el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1), IL-8 (un miembro de la subfamilia de las quimiocinas CXC, donde CXC representa un residuo de aminoácido entre las cisteínas primera y segunda), IL-12, metabolitos del ácido araquidónico (por ejemplo, PGE₂ y LTB₄), radicales libres derivados del oxígeno, metaloproteinasas de la matriz y componentes del complemento.

Los estudios en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas han demostrado que la inhibición de la unión entre MCP-1 y CCR2 por un antagonista suprime la respuesta inflamatoria. La interacción entre MCP-1 y CCR2 (véase Rollins BJ, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198; y Dawson J, *et al.*, Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Their. Targets*, 2003 feb. 7 (1):35-48) está relacionada con la patología de enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad gingival, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, laestenosis, los trastornos por reperusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata y estómago.

La migración de los monocitos es inhibida por antagonistas de MCP-1 (anticuerpos o fragmentos solubles inactivos de MCP-1), que han demostrado inhibir el desarrollo de la artritis, el asma y la uveítis. Los ratones knock out (KO) para MCP-1 y para CCR2 han demostrado que la infiltración de monocitos en las lesiones inflamatorias se reduce significativamente. Además, tales ratones KO son resistentes al desarrollo de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE, un modelo de MS humana), el asma inducida por alérgenos de cucaracha, la aterosclerosis y la uveítis. Los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn han mejorado durante el tratamiento con antagonistas de TNF- α (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y receptores solubles) a niveles de dosis correlacionados con disminuciones de la expresión de MCP-1 y el número de macrófagos infiltrantes.

MCP-1 está relacionada con la patogénesis de la rinitis alérgica estacional y crónica, habiéndose hallado en la mucosa nasal de la mayoría de los pacientes con alergias a ácaros del polvo. También se ha descubierto que MCP-1 induce la liberación de histamina de basófilos *in vitro*. Durante las afecciones alérgicas, los alérgenos y las

histaminas han demostrado desencadenar (es decir, regular por aumento) la expresión de MCP-1 y otras quimiocinas en la mucosa nasal de personas con rinitis alérgica, lo que sugiere la presencia de un bucle de retroalimentación positiva en tales pacientes.

5 Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de CCR2 de molécula pequeña para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 resultado de la migración de monocitos y linfocitos inducida por MCP-1 a un sitio de inflamación.

10 En el documento WO2010/068663 A2 se describen antagonistas 4-azetidil-1-heteroaril-ciclohexanol de CCR2.

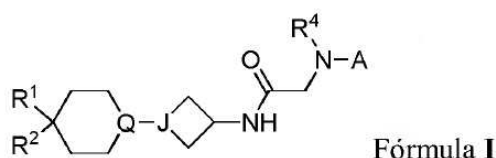
En el documento WO2004/050024 A2 se describen moduladores de los receptores de quimiocinas a base de N-ciclohexil-3-aminopirrolidinas.

15 En el documento WO2006/073592 A2 se describen sales del inhibidor de los receptores de quimiocinas N-[2-((3R)-1-[trans-4-hidroxi-4(6-metoxipiridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3il)amino]-2-oxoetil]-3(trifluorometil)-benzamida.

20 En el documento US2006/135502 A1 se describen moduladores de los receptores de quimiocinas a base de 1-(arilmetilamino)-2-(arilcarbonilamino)-metilcarbonilamino-cicloalcanos.

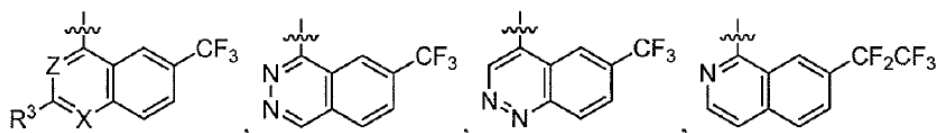
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a los compuestos de Fórmula I

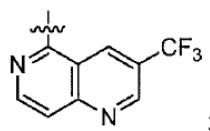


en los que:

A es



o



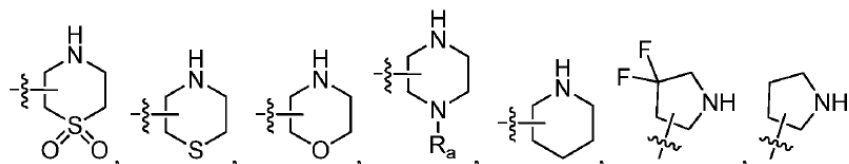
X es CH o N;

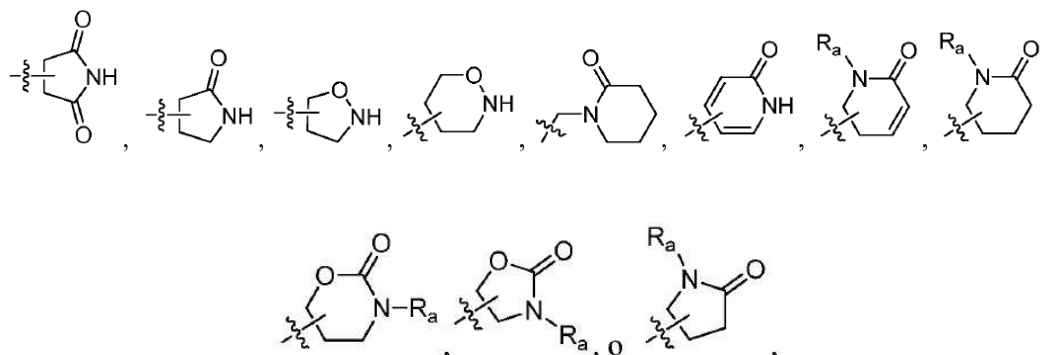
Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

J es N o CH;

Q es C-R⁵, siempre que J sea N o Q sea N, siempre que J sea CH;

R¹ es H, fenilo, heteroarilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBOC, NHalquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, NR_bSO₂R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NR_balquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, ciclohexanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,





o alquilo $C_{(1-6)}$ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, alqueno $C_{(2-4)}$, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, NH_2 , $NHBOC$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, $NHSO_2R_b$, $NR_bC(O)R_{bb}$, $NHCO_2R_b$, $NHCONR_bR_{bb}$, Oalquilo $C_{(1-2)}$, $OC(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $OC(O)NR_bR_{bb}$, $CO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $C(O)NR_bR_{bb}$, alquilnilo $C_{(2)}$, tiazolilo, oxazolilo, furilo, CF_3 , $CF_2CF_2CF_3$, $CH_2NHCO\text{alquilo } C_{(1-3)}$, N_3 , SCH_3 , $S(O)CH_3$, SO_2CH_3 , y $-CN$, y el segundo sustituyente en el alquilo $C_{(1-6)}$ (si lo hay) es OH, y en los que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, $-CN$, CH_2OH , Oalquilo $C_{(1-4)}$, NH_2 , $NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, Oalquilo $C_{(1-4)}$, $C(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $CO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $C(O)NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $CO_2NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $Salquilo } C_{(1-4)}$, $SO\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $SO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $SO_2NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHSO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHCO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHC(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, NO_2 y alquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es H u OH;

o R^1 y R^2 pueden formar, juntos, un carbonilo (es decir, R^1 y R^2 pueden ser



);

R^3 es H, alquilo $C_{(1-4)}$, $-CN$, CHF_2 o CF_3 ;

R^4 es H o CH_3 ;

R^5 es H o deuterio;

R_a es H o CH_3 ;

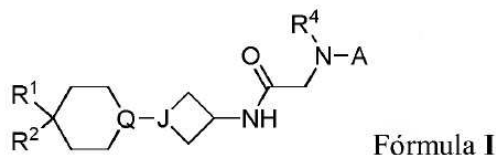
R_b es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o CF_3 ;

R_{bb} es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o CF_3 ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

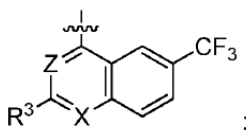
La invención se refiere a los compuestos de Fórmula I



en los que las variables A , R^1 , R^2 , R^4 , J y Q son como se ha definido anteriormente.

En otra forma de realización de la invención:

A es



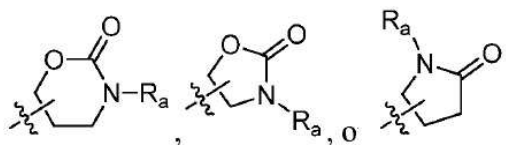
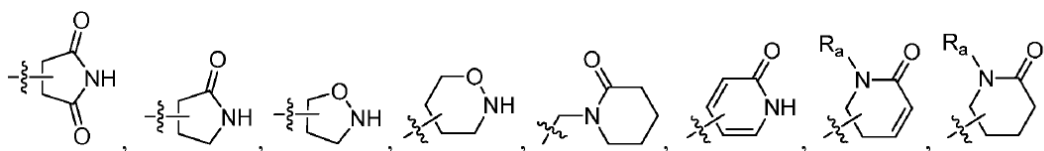
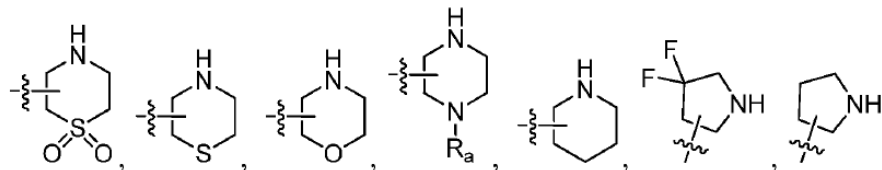
X es CH o N;

Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

J es N;

Q es C-R⁵;

R¹ es H, fenilo, heteroarilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBoc, NHalquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, NR_bSO₂R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NR_balquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, ciclohexanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, alqueno C₍₂₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, NH₂, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₄₎), NHSO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, tiazolilo, oxazolilo, furilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, y -CN, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ (si lo hay) es OH, y en los que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, CO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHSO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, NO₂ y alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H u OH;

o R¹ y R² pueden formar, juntos, un carbonilo (es decir, R¹ y R² pueden ser



);

R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CHF₂ o CF₃;

R⁴ es H o CH₃;

R⁵ es H o deuterio;

R_a es H o CH₃;

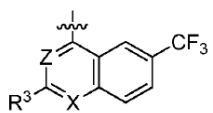
R_b es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

R_{bb} es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención

A es

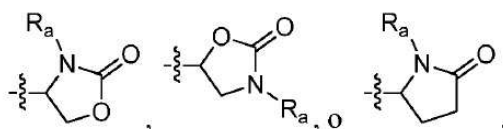
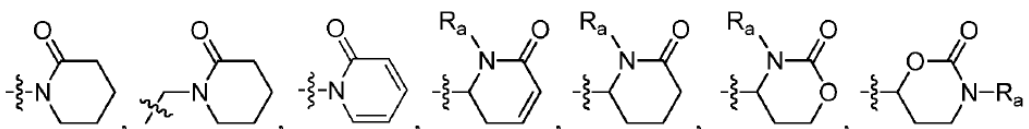
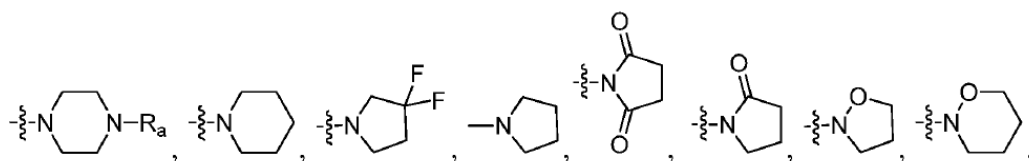
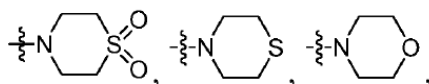


Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

J es N;

Q es C-R⁵;

R¹ es piridilo, pirimidilo, pirazilo, piranilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, alqueno C₍₂₋₄₎, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHCO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ (si lo hay) es OH; y en los que dicho piridilo, pirimidilo, pirazilo, piranilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, fenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, CO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, y alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H u OH;

o R¹ y R² pueden tomarse juntos y estar unidos al mismo átomo de oxígeno;

R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CHF₂ o CF₃;

R⁴ es H o CH₃;

R⁵ es H o deuterio;

R_a es H o CH₃;

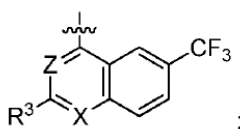
R_b es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

R_{bb} es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

A es



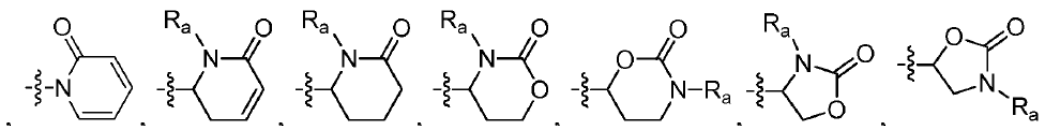
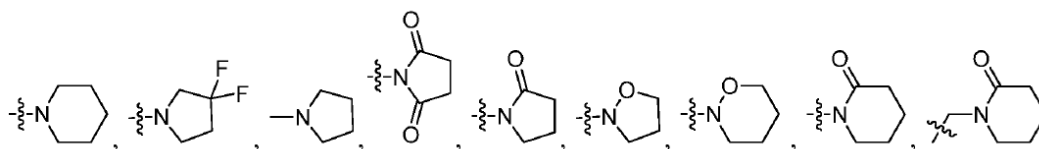
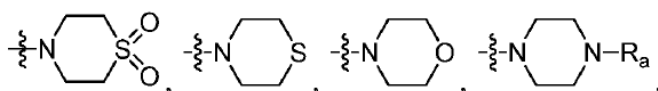
X es CH o N;

Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

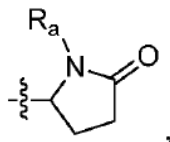
J es N;

Q es C-R⁵;

R¹ es piridilo, pirimidilo, pirazilo, oxazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o



o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, alqueno C₍₂₋₄₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHSO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃, S(O)CH₃ y SO₂CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ (si lo hay) es OH; y en los que dicho piridilo, pirimidilo, pirazilo, oxazolilo, fenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, CO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es H u OH;

o R¹ y R² pueden tomarse juntos y estar unidos al mismo átomo de oxígeno;

R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CHF₂ o CF₃;

R⁴ es H o CH₃;

R⁵ es H o deuterio;

R_a es H o CH₃;

R_b es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

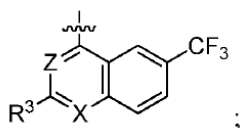
R_{bb} es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

A es

5



10

X es CH o N;

Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

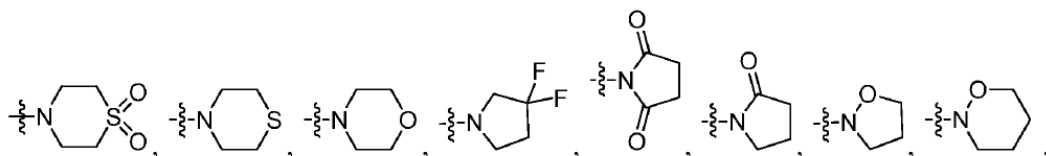
J es N;

Q es C-R⁵;

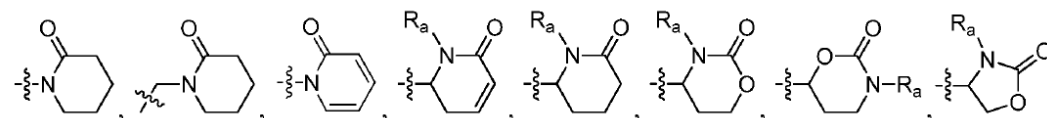
15

R¹ es piridilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₃₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,

20

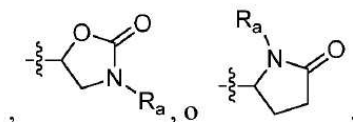


25



30

35



40

o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₅₎, alqueno C₍₂₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHCO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, ciclopentilo, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ (si lo hay) es OH; y en los que dicho fenilo, piridilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, OCH₃, NH₂, NHCH₃, y alquilo C₍₁₋₄₎;

45

R² es H u OH;

o R¹ y R² pueden tomarse juntos y estar unidos al mismo átomo de oxígeno;

R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CHF₂ o CF₃;

50

R⁴ es H o CH₃;

R⁵ es H o deuterio;

R_a es H o CH₃;

R_b es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

R_{bb} es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

55

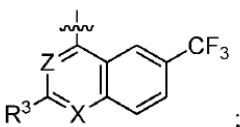
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

60

A es

65



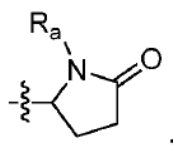
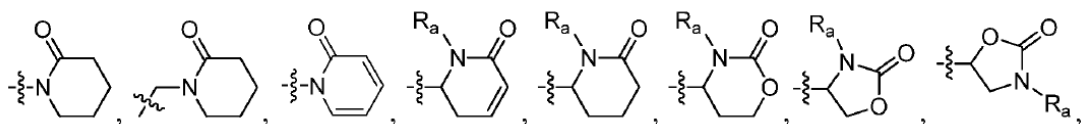
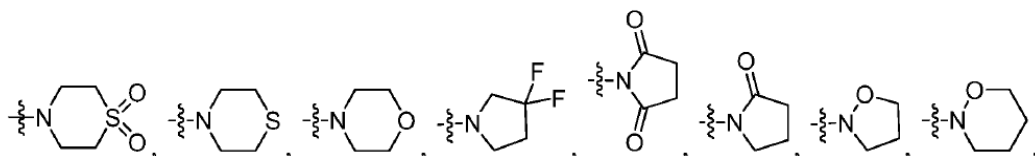
X es CH o N;

Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

J es N;

Q es C-R⁵;

R¹ es H, piridilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂CH₂CH₃, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₃₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o alquilo C₍₁₋₅₎ no sustituido o sustituido en los que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en los que un sustituyente (si lo hay) está seleccionado del grupo que consiste en OH, ciclopropilo, ciclopentilo, alqueno C₍₂₎, NHBOC, N(CH₃)₂, NHSO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)CH₃, OC(O)N(CH₃)₂, CO₂CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)₂, alquilnilo C₍₂₎, ciclopentilo, tiazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₅₎ (si lo hay) es OH; y en los que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN y CH₂OH; en los que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OCH₃, OH, NH₂, NHCH₃ y CH₃; en los que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en isopropilo, y metilo;

R² es H u OH;

o R¹ y R² pueden tomarse juntos y estar unidos al mismo átomo de oxígeno;

R³ es H, CH₃, -CN, CH(CH₃)₂ o CF₃;

R⁴ es H o CH₃;

R⁵ es H o deuterio;

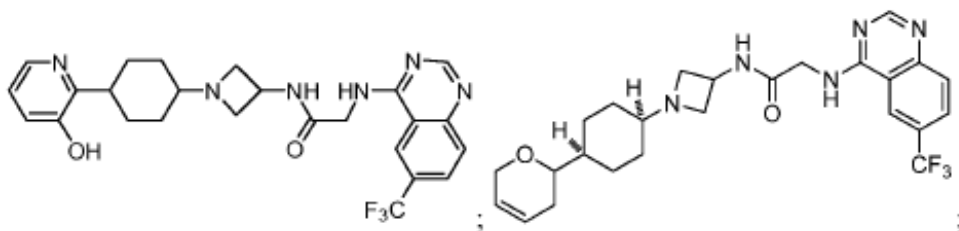
R_a es H o CH₃;

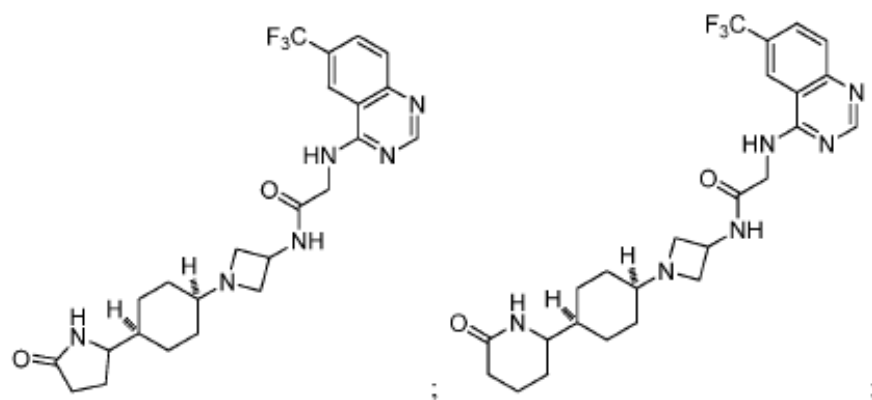
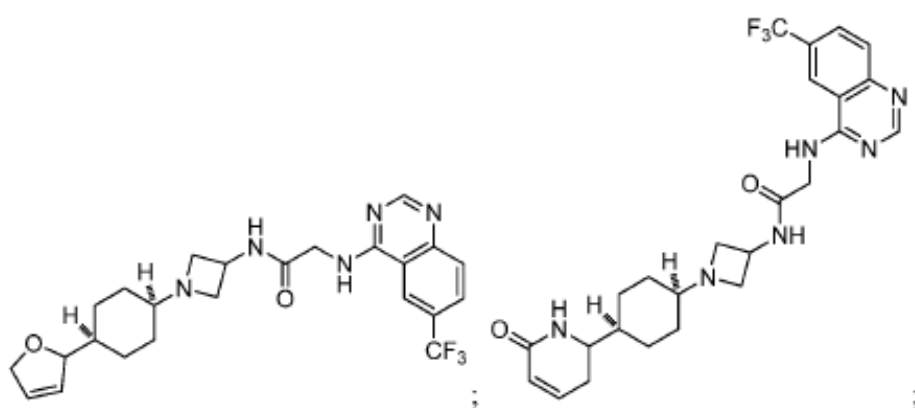
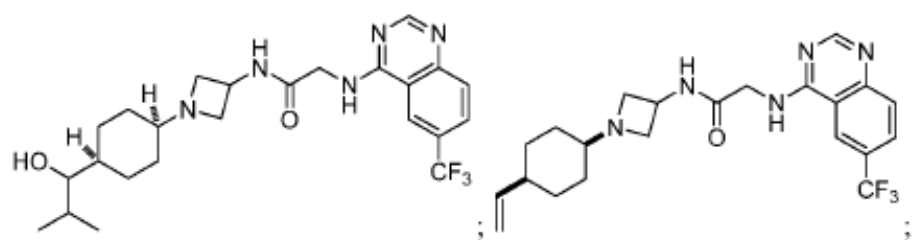
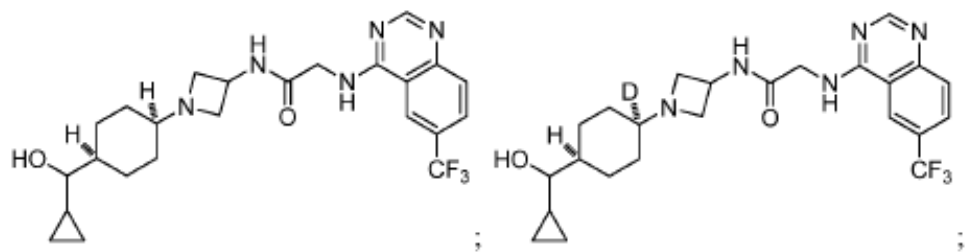
R_b es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

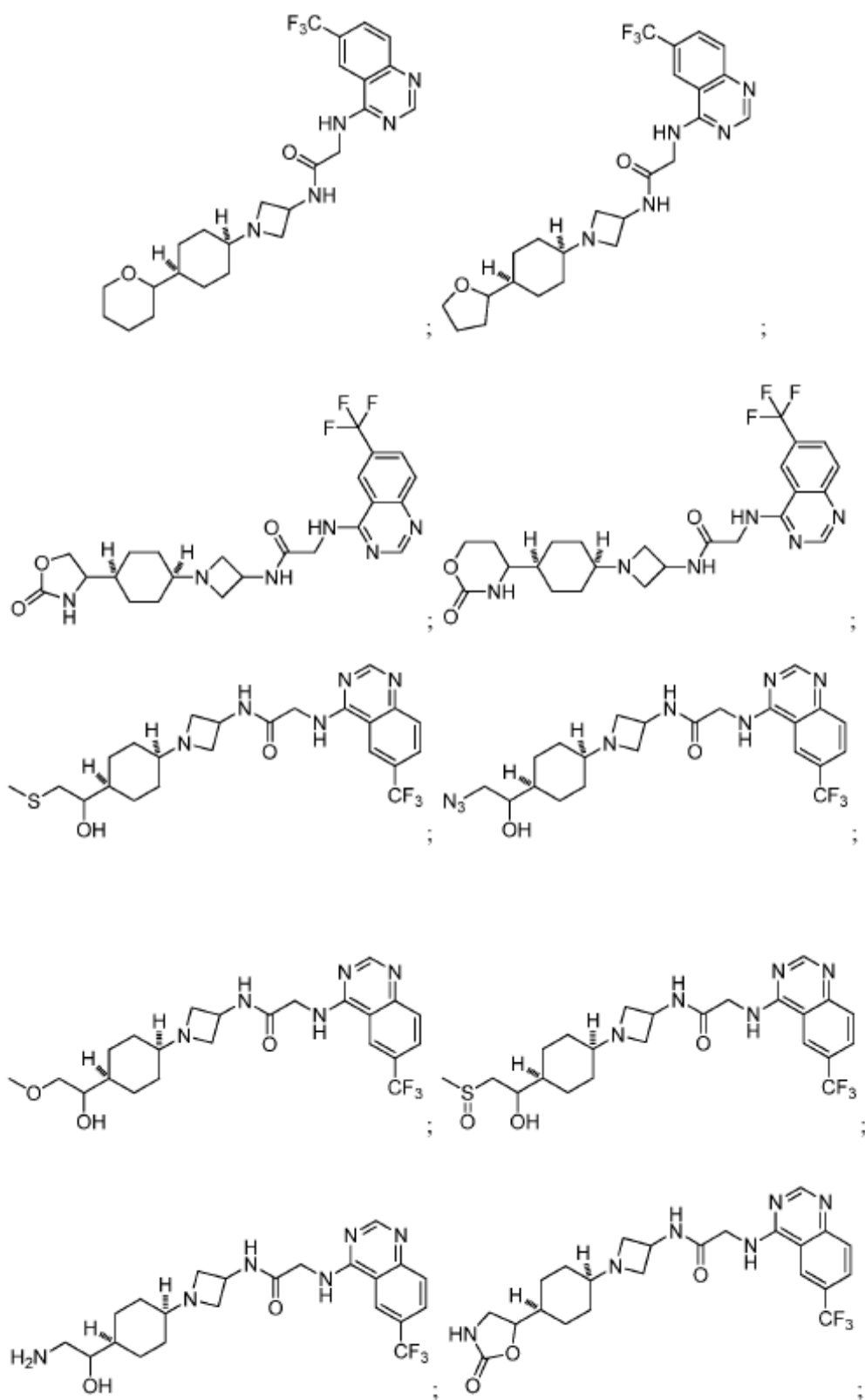
R_{bb} es H, alquilo C₍₁₋₄₎ o CF₃;

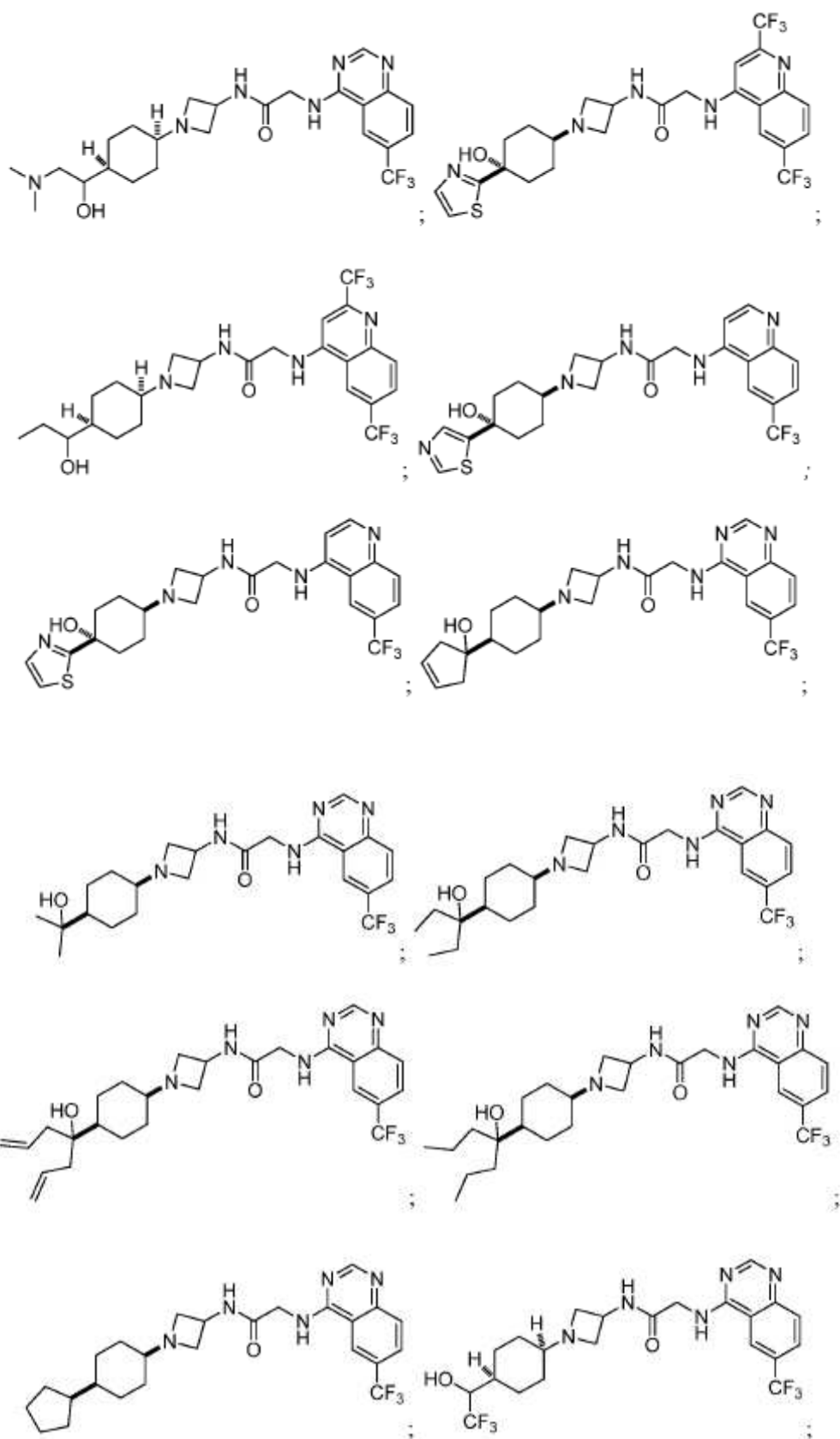
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

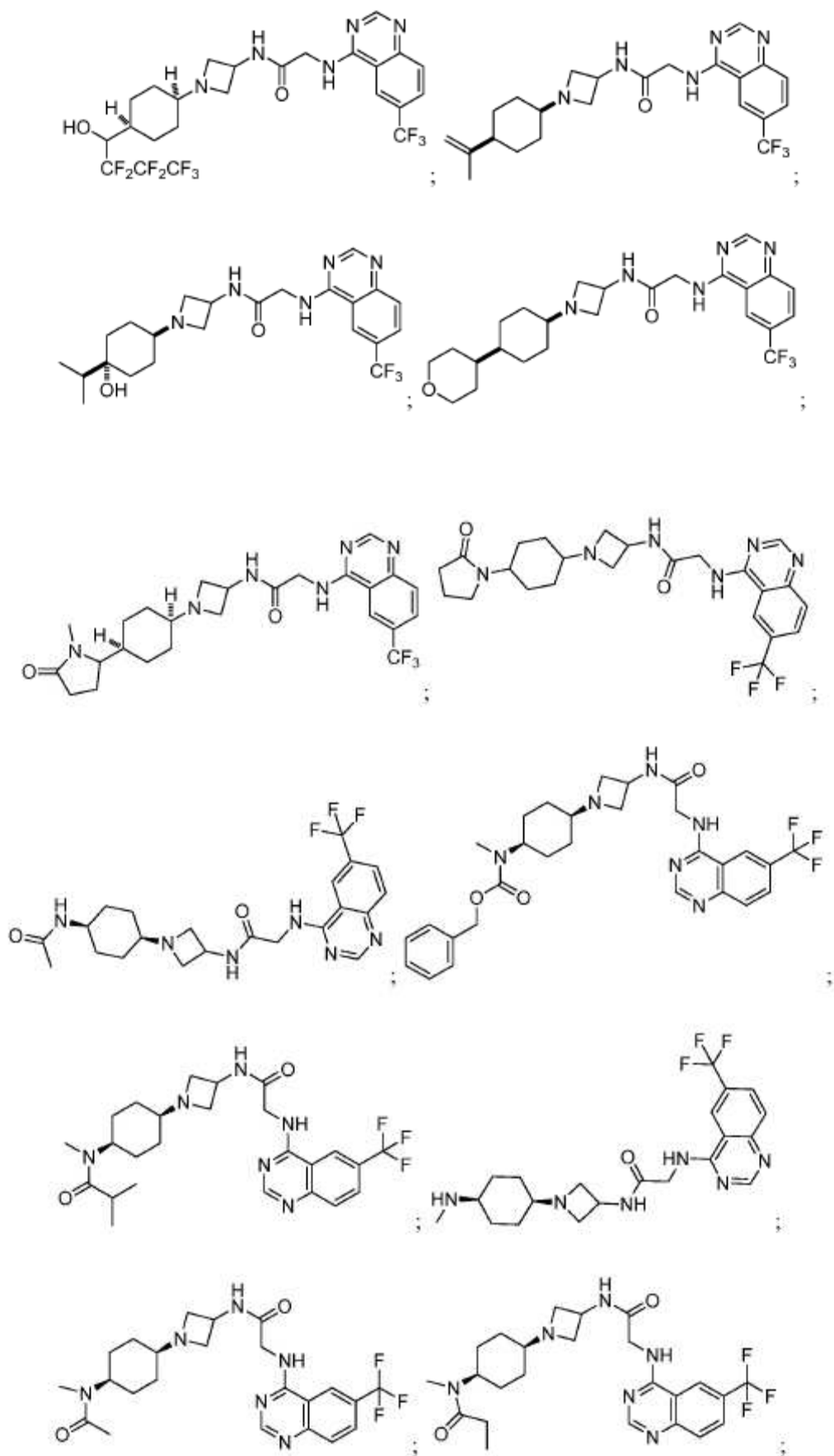
En otra forma de realización, la invención es un compuesto de Fórmula I seleccionado de entre cualquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos del presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra forma de realización, la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

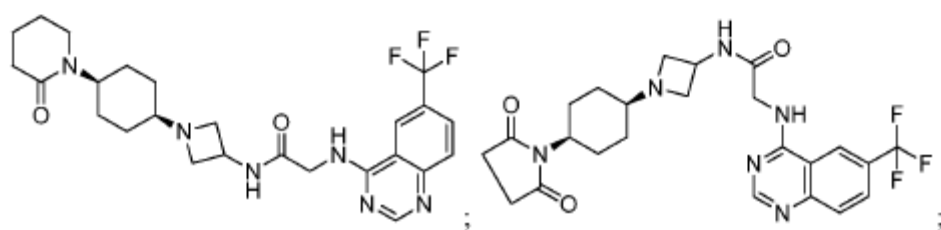
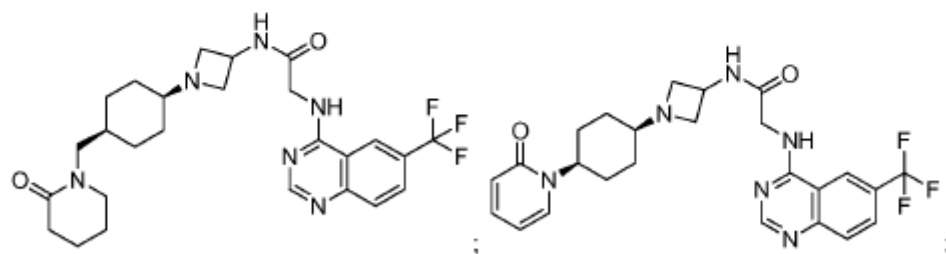
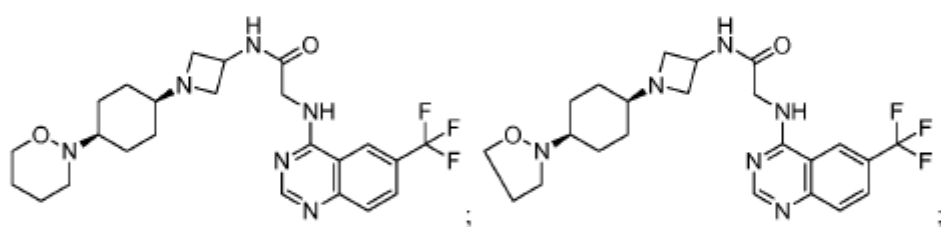
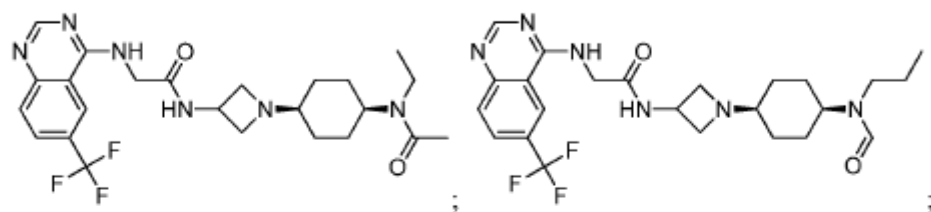
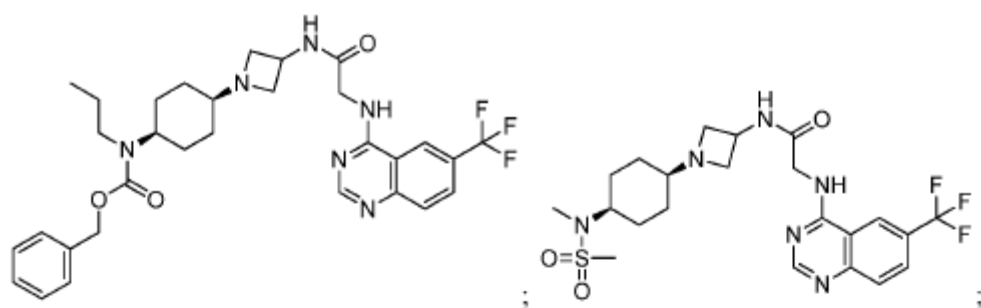
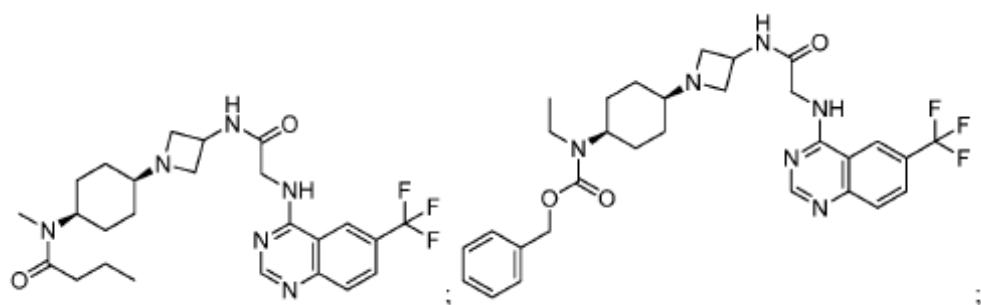


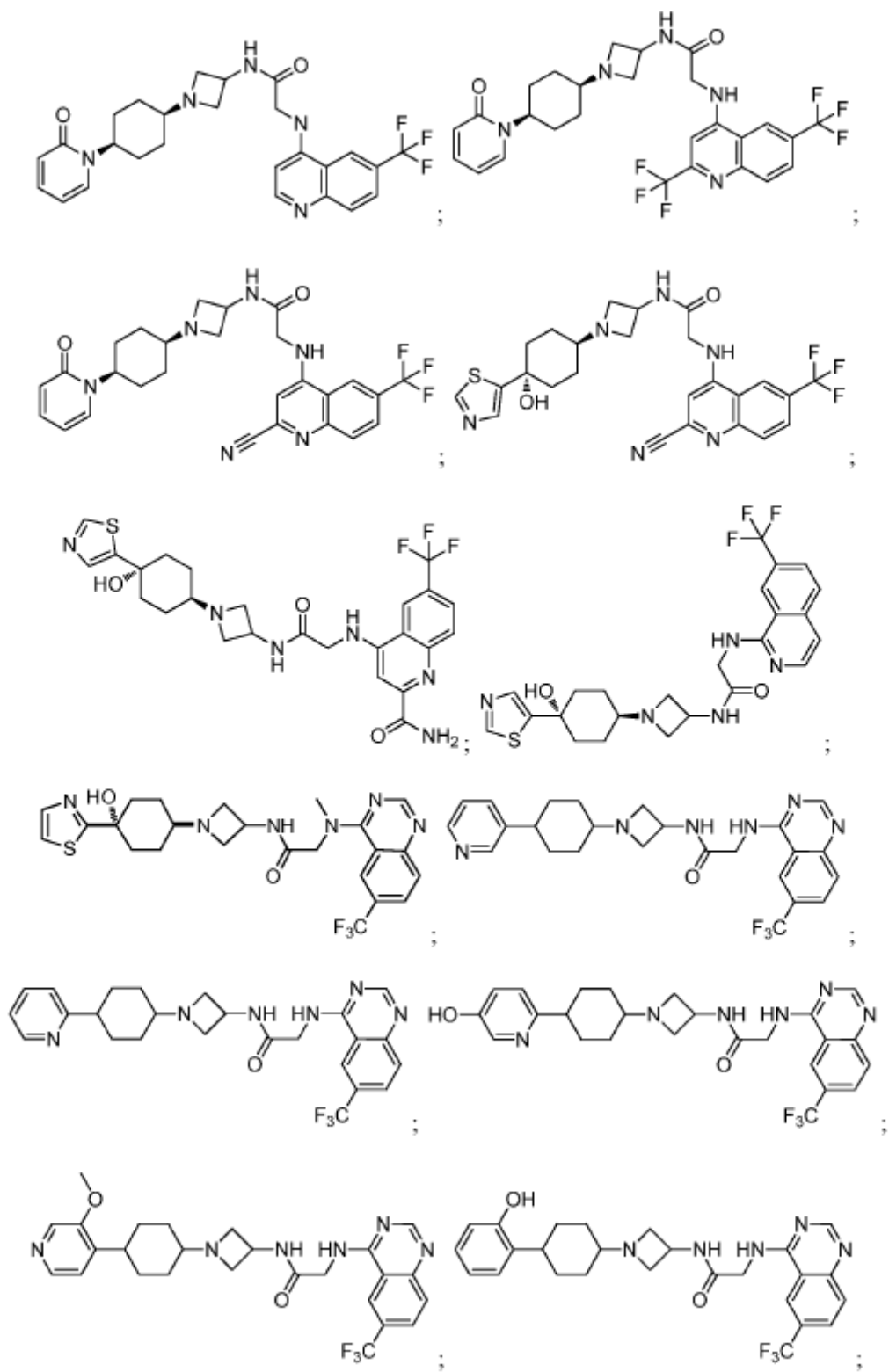


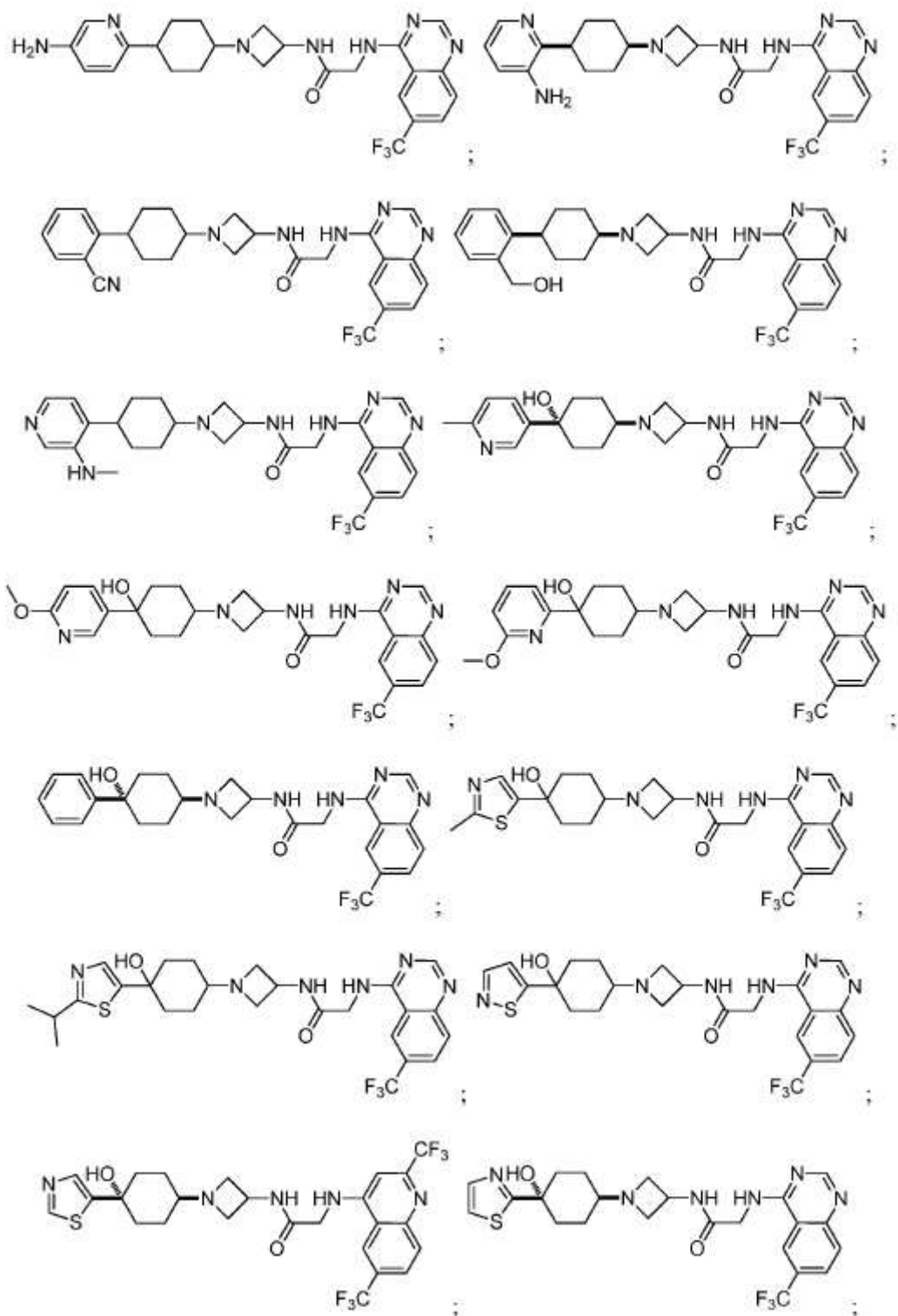


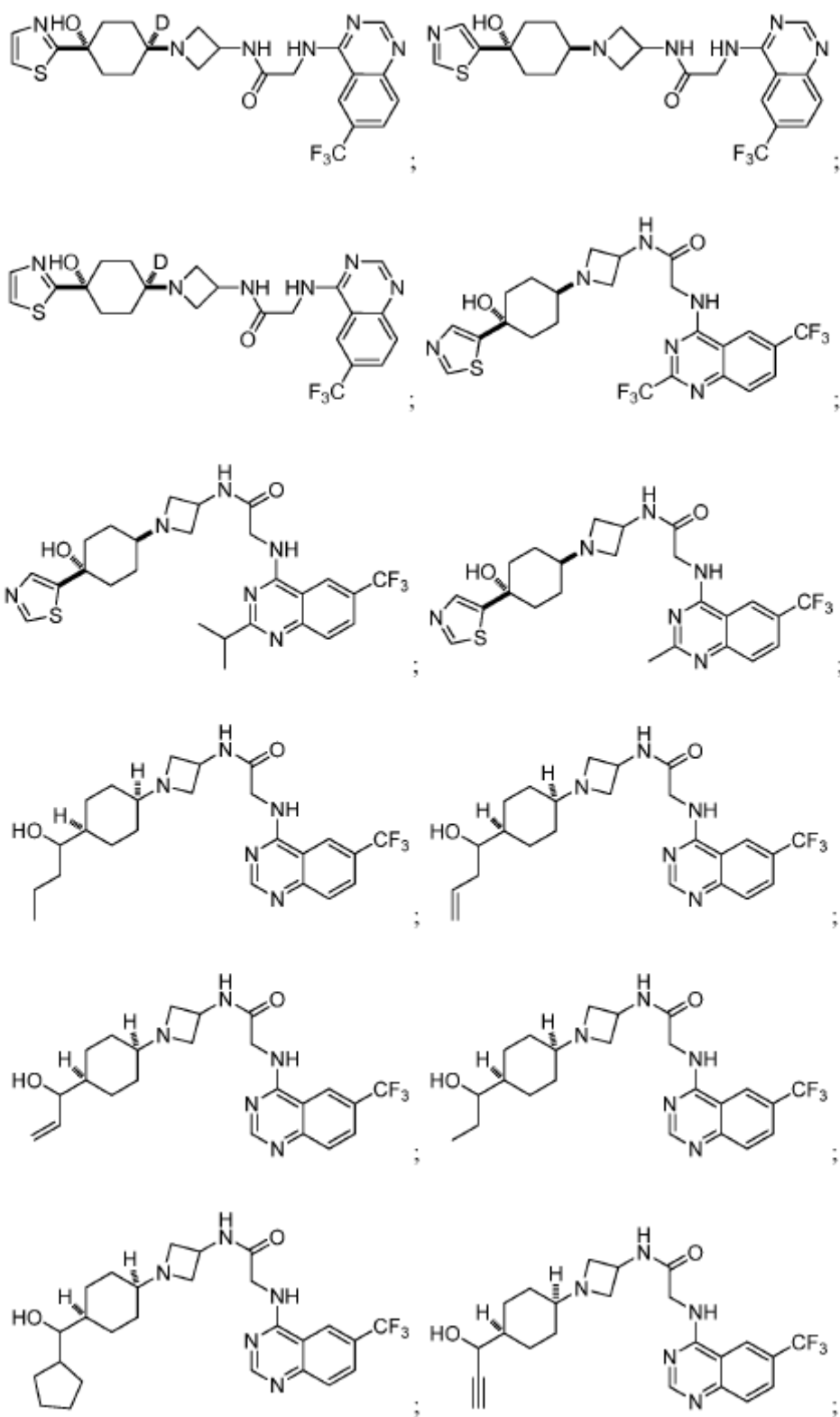


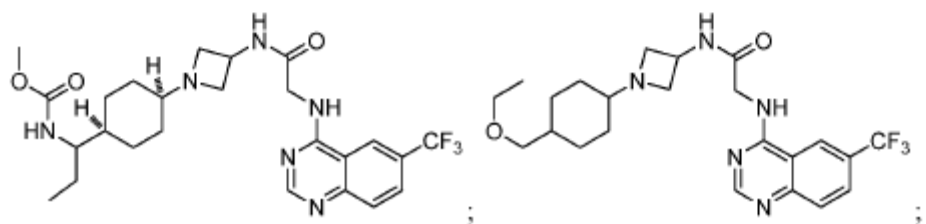
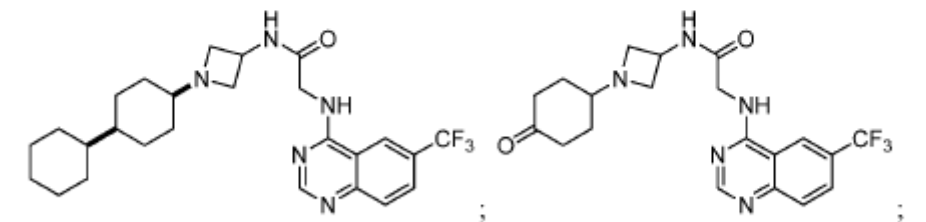
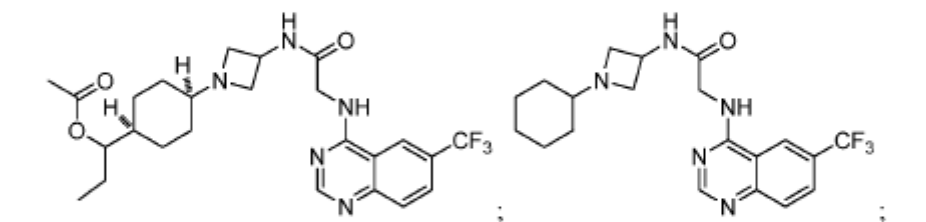
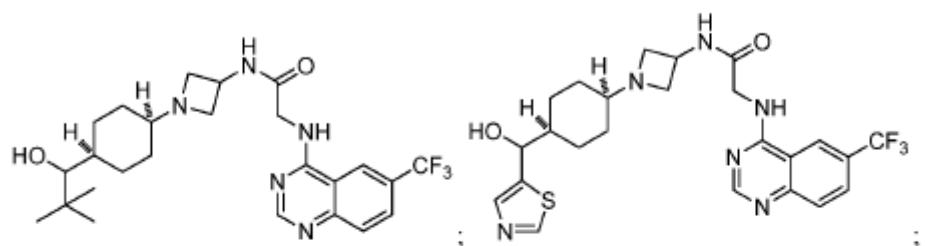
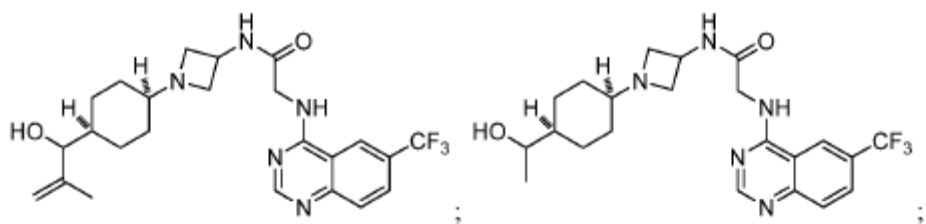










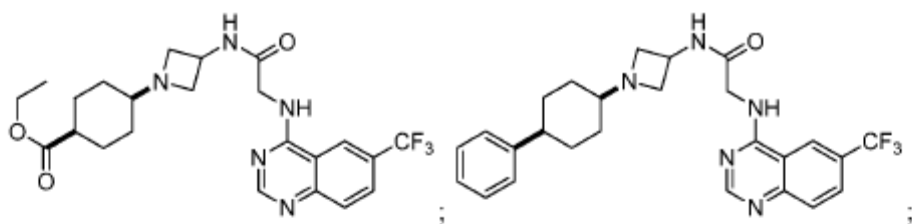


55

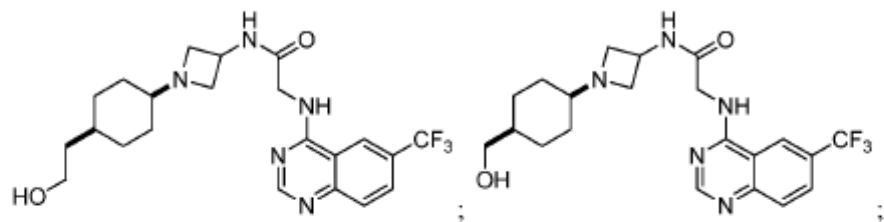
60

65

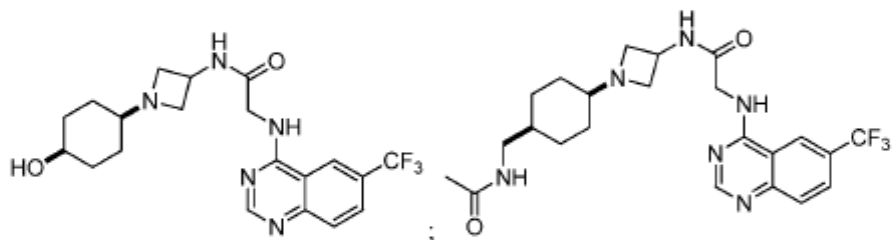
10



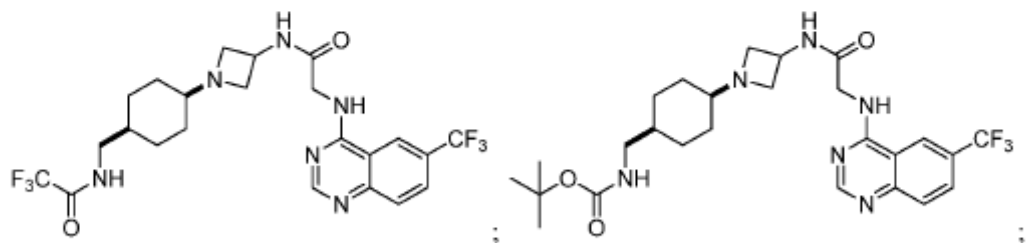
20



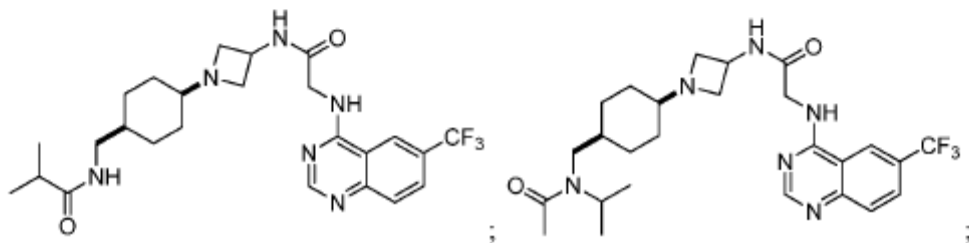
30



40

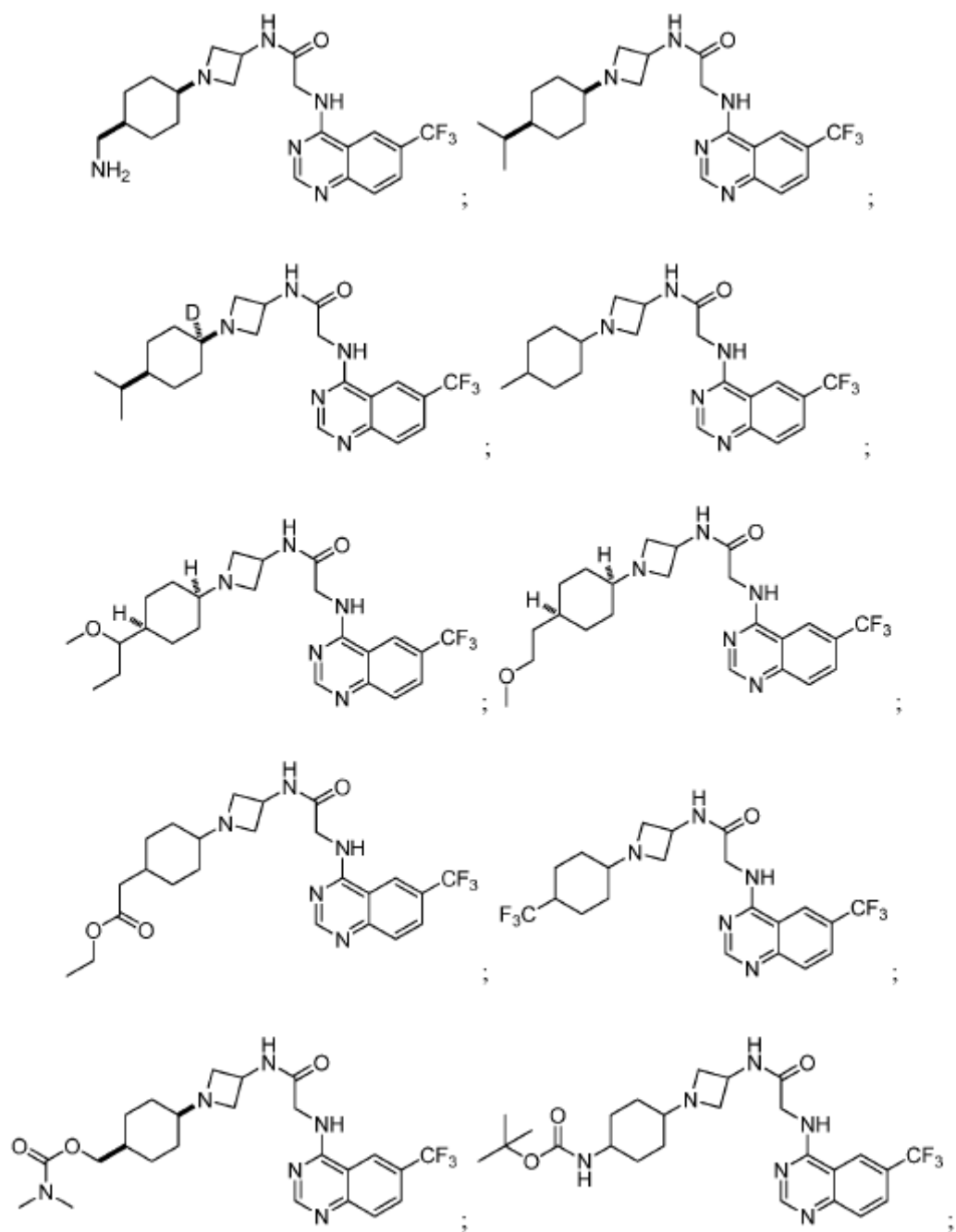


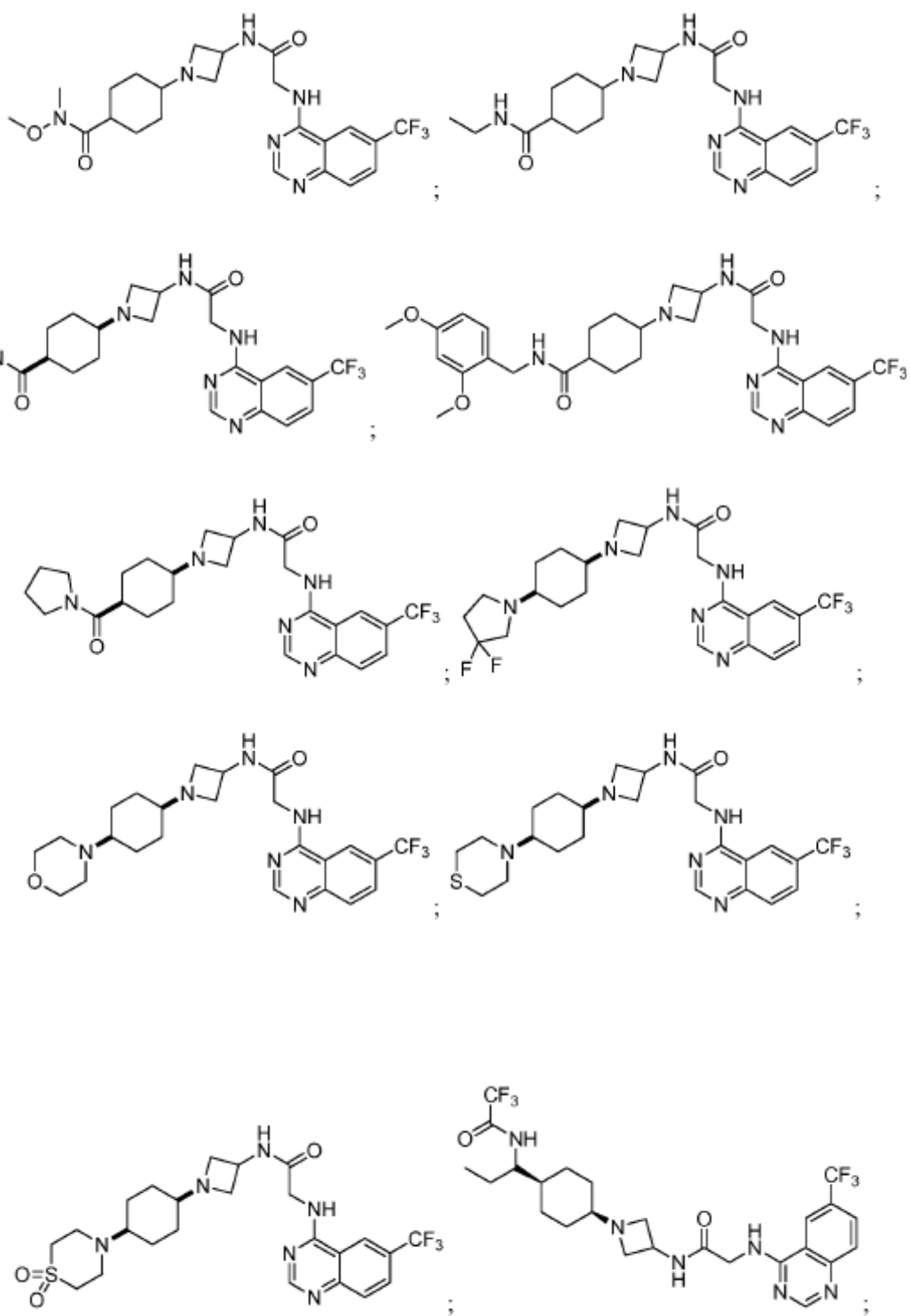
50

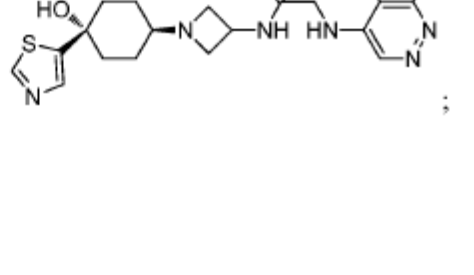
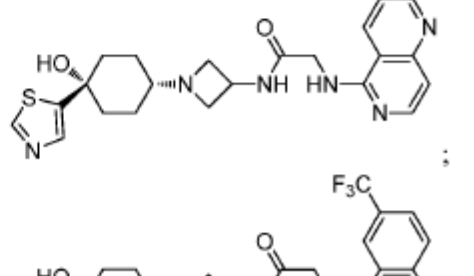
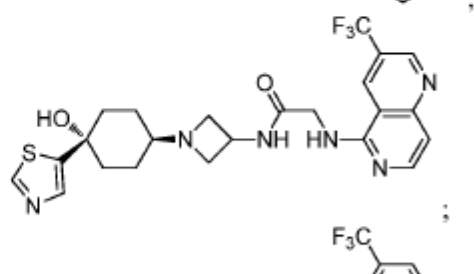
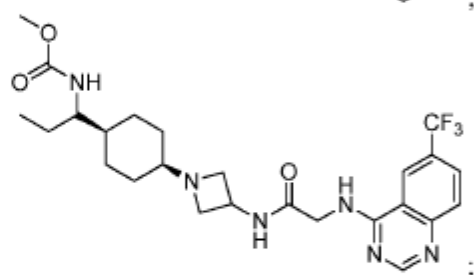
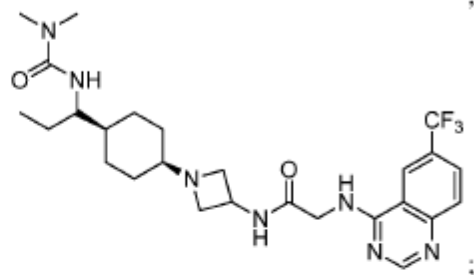
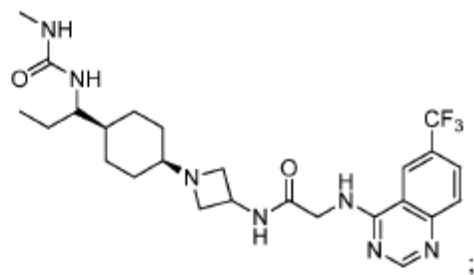
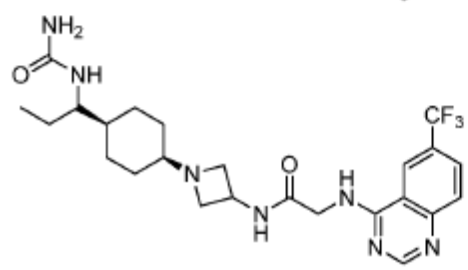
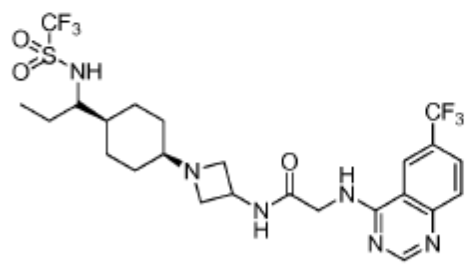
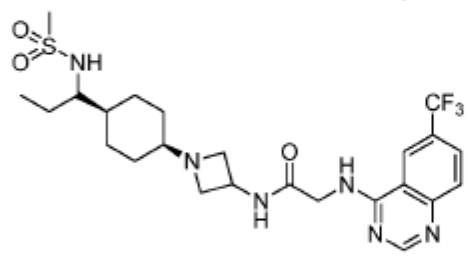
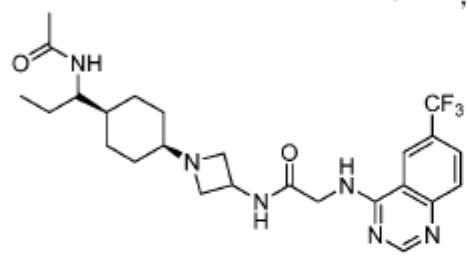
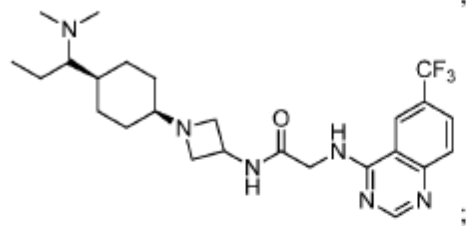
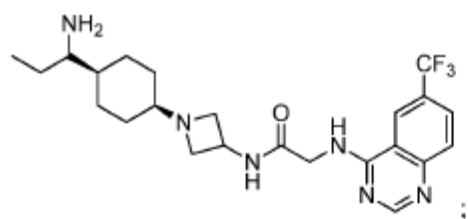


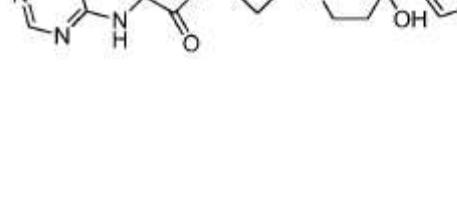
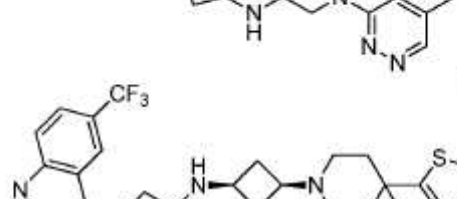
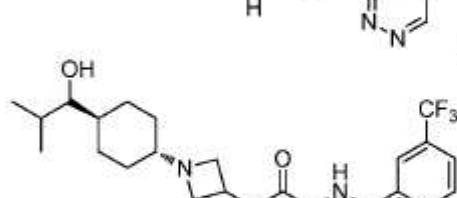
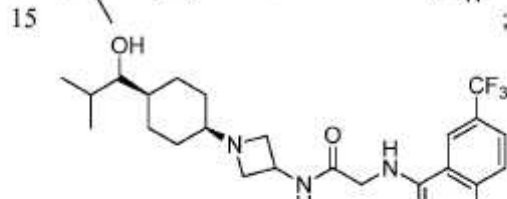
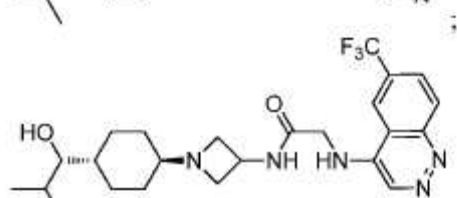
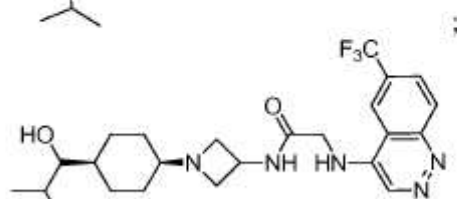
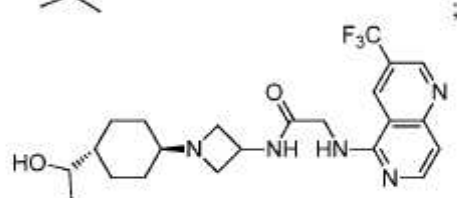
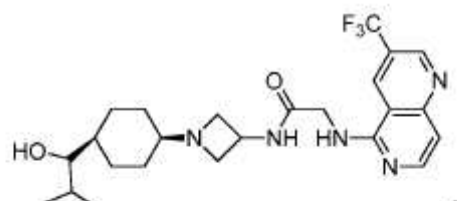
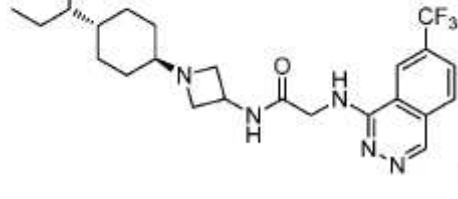
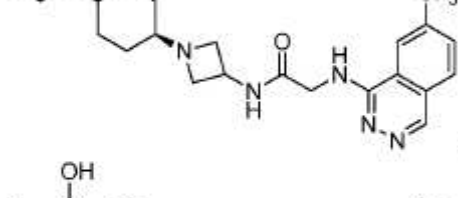
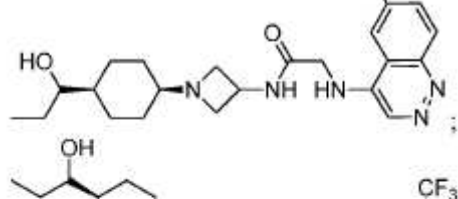
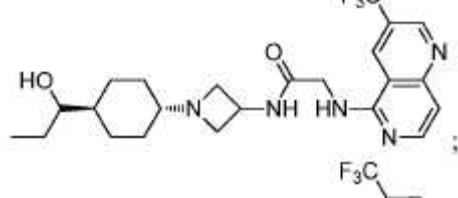
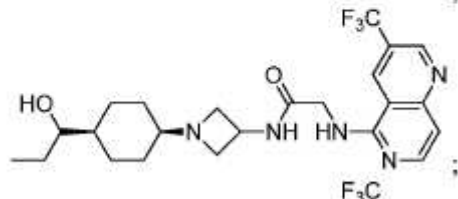
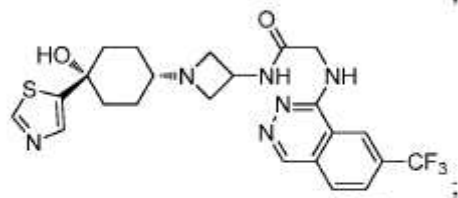
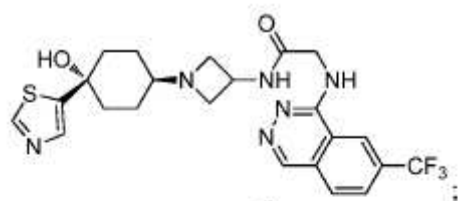
60

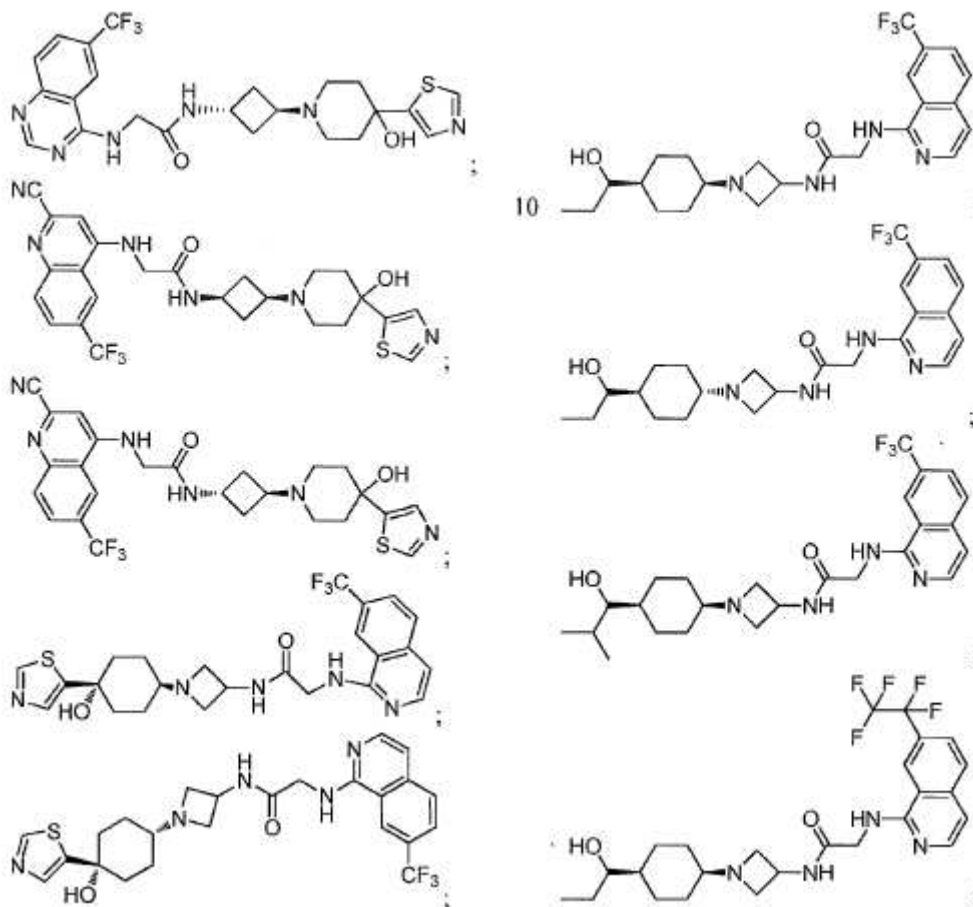
65











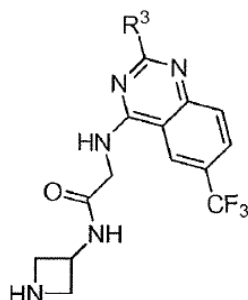
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

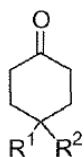
La presente descripción también se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de Fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable.

También se describe un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV



con un compuesto de la Fórmula VI

5

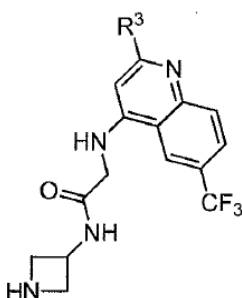


en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

10

También se describe un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX

15

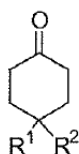


20

25

con un compuesto de la Fórmula VI

30



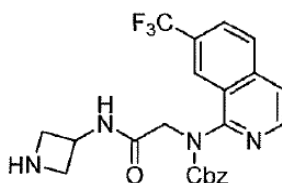
35

en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

40

También se describe un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XXXVIII

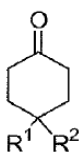
45



50

con un compuesto de la Fórmula VI

55



60

en presencia de un agente reductor para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

La presente descripción se refiere también a un producto preparado mediante cualquiera de los procesos anteriormente descritos.

65

En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I son para utilizarse en la prevención, el tratamiento o la mejora de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I son para utilizarse en la prevención, el tratamiento o la mejora de un síndrome, enfermedad o trastorno inflamatorio mediado por CCR2 en la que el síndrome, enfermedad o trastorno está asociado con una elevada expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o es una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una elevada expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I son para utilizarse en la prevención, el tratamiento o la mejora de un síndrome, enfermedad o trastorno, en la que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad gingival, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por reperfusión, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, y los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago.

En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I son para utilizarse en la prevención, el tratamiento o la mejora de un síndrome, enfermedad o trastorno, en la que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la diabetes de tipo II y las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, el asma y el asma alérgica.

En otra forma de realización, los compuestos de Fórmula I son para utilizarse en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la diabetes de tipo II, la obesidad y el asma.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I, seleccionado de entre cualquiera de los Ejemplos 1-170, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, que es el isómero menos polar de cualquier a de los Ejemplos nº 1-170.

La presente descripción también se refiere a un producto fabricado mediante el proceso según cualquiera de los Ejemplos desde el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 170.

DEFINICIONES

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término " $C_{(a-b)}$ " (en el que a y b son números enteros que se refieren a un número establecido de átomos de carbono) se refiere a un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo, o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz de prefijo que contiene desde a hasta b átomos de carbono, ambos incluidos. Por ejemplo, $C_{(1-4)}$ indica un radical que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical de anillo hidrocarburo, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico, derivado por eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los radicales cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo $C_{(3-8)}$, cicloalquilo $C_{(5-8)}$, cicloalquilo $C_{(3-12)}$, cicloalquilo $C_{(3-20)}$, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7- hexahidro-1H-indenilo.

El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en los que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables autorizadas por la FDA (Ref. International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977 enero, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, los compuestos se describen como separados, por lo general mediante columna de gel de sílice, aunque también puede utilizarse la cromatografía preparativa en capa fina o la cromatografía de líquidos a alta o baja presión. Se acepta en general que cuando se eluyen compuestos a través de un medio de separación de tipo gel de sílice, los compuestos menos polares eluyen antes que los compuestos más polares. Por lo tanto, la expresión "isómero menos polar" se refiere al primer isómero que eluye desde un medio de separación de tipo gel de sílice.

ABREVIATURAS

En el presente punto y a largo de la presente solicitud, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas.

BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
D	deuterio
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
HOBt	hidroxibenzotriazol
IPA	alcohol isopropílico
mCPBA	ácido meta-cloroperoxi benzoico
Me	metilo
Ms	mesilato
NMM	N-metil morfolina
NMP	N-metilpirrolidina
OAc	acetato
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph	fenilo
iPr	isopropilo
PyBrop	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio
TA o ta	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, fumarato esilato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilito y trietyoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico (SEH), hidróxido sódico, trietanolamina o zinc.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o a una forma, composición o medicamento del mismo, para su uso en la prevención, el tratamiento o la mejora de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2.

5 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o a una forma, composición o medicamento del mismo.

10 Los ejemplos de un síndrome, enfermedad o trastorno mediado por CCR2 para el que los compuestos de Fórmula I son útiles incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad gingival, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por perfusión, el aneurisma aórtico abdominal, la esclerosis múltiple, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico.

25 El término "administrar" con respecto a los métodos descritos en el presente documento se refiere a un método para prevenir, tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, enfermedad o trastorno como se describe en el presente documento utilizando un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el tratamiento o simultáneamente en una forma de combinación. Debe entenderse que los métodos descritos en el presente documento abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico.

35 El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser un animal, un mamífero, por lo general un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. El sujeto puede presentar riesgo de (o ser susceptible a) desarrollar un síndrome, enfermedad o trastorno que está asociado con una elevada expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, enfermedades o trastornos asociados con una elevada expresión de MCP-1 o sobreexpresión de MCP-1.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, enfermedad o trastorno que se está tratando.

45 El término "uveítis" se refiere genéricamente a cualquier enfermedad inflamatoria que afecta al ojo. La uveítis puede dividirse en subtipos clínicamente distintos en base a la parte del ojo en la que se presenta la inflamación (los porcentajes corresponden a pacientes que se sabe se ajustan a estas categorías): anterior (51%), intermedia (13%), posterior (20%) o panuveítis (16%) y, según el curso de la enfermedad, como aguda (16%), recurrente (26%) o crónica (58%). Las personas con uveítis anterior (19%) desarrollan con el tiempo lesiones visuales irreparables a pesar del tratamiento agresivo, tales como la ceguera unilateral (9%), la ceguera bilateral (2%) o la pérdida de la visión unilateral o bilateral (8%). La mayoría de los casos de uveítis son idiopáticos, pero las causas conocidas incluyen la infección (por ejemplo, toxoplasmosis, citomegalovirus, y similares) o el desarrollo como un componente de un trastorno inflamatorio y/o autoinmunitario sistémico (por ejemplo, AR juvenil, espondiloartropatías asociadas a HLA-B27, sarcoidosis, y similares). (HLA-B27: el antígeno leucocitario humano B*27 es un antígeno de superficie de clase I codificado por el locus B en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es el cromosoma 6 y presenta antígenos microbianos a los linfocitos T. HLA-B27 está fuertemente asociado con un determinado conjunto de enfermedades autoinmunitarias denominadas espondiloartropatías seronegativas).

60 Cuando se emplean como inhibidores de CCR2, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosis administrada se verá influida por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos simultáneos y no relacionados.

65 También resulta evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar

y éstas variarán en función del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación, y la evolución del estado patológico. Además, factores asociados con el sujeto particular a tratar, incluidos la edad, el peso, la dieta del sujeto y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriormente indicadas son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que estén justificados intervalos de dosificación mayores o menores, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier transportador farmacéuticamente aceptable conocido. Los transportadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, antibacteriano y antifúngico y agente isotónico adecuados. Los excipientes ejemplares que también puede ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que logre el fin previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

También se describe un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un transportador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas mezclando un transportador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tales se pretende que queden incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluidos enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar la fase de solución y los solvatos aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por tanto, en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato de los mismos, que obviamente quedarán incluidos dentro del alcance de la invención aunque no se describan específicamente.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en los Ejemplos de la Fórmula I para su uso como medicamento.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto tal como se describe en los Ejemplos de la Fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una elevada o inapropiada actividad de CCR2.

Cuando los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir

adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos esos isómeros y mezclas de los mismos quedan comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

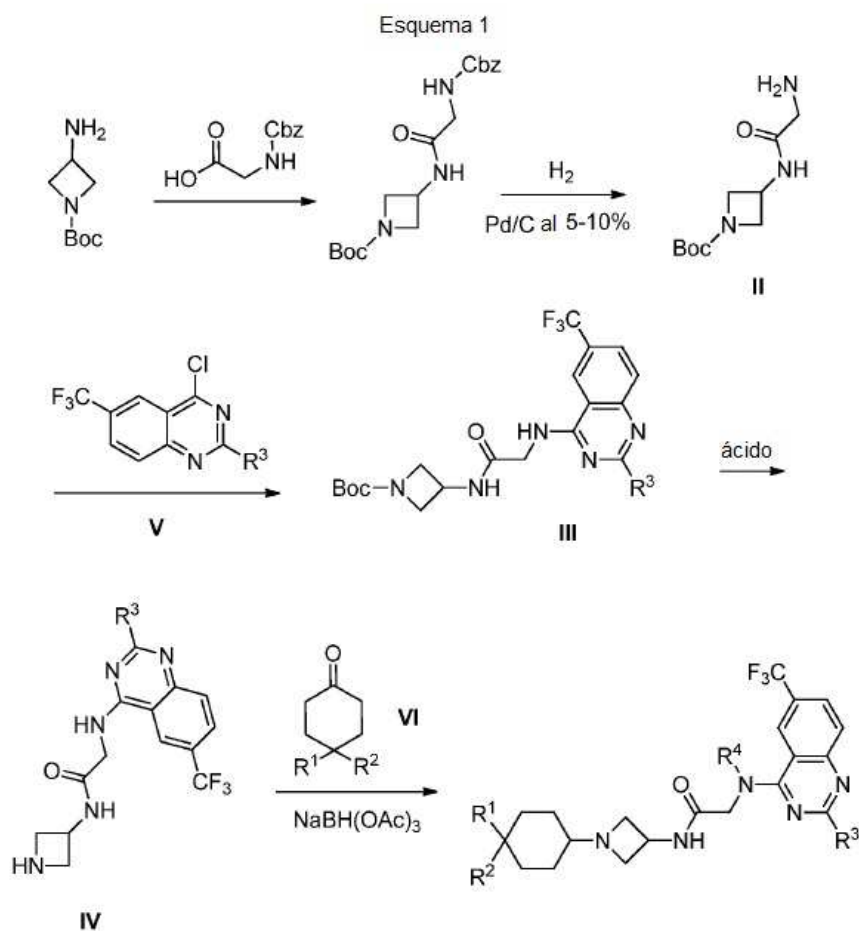
Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como la cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes enantiómeros mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

ESQUEMA DE REACCIÓN GENERAL

Los compuestos representativos de la presente invención se sintetizan según en los métodos de síntesis generales que se describen más adelante. Los compuestos de Fórmula I se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia. Los siguientes esquemas de reacción y ejemplos sólo pretenden representar ejemplos de la invención y no pretenden en modo alguno limitar la invención.

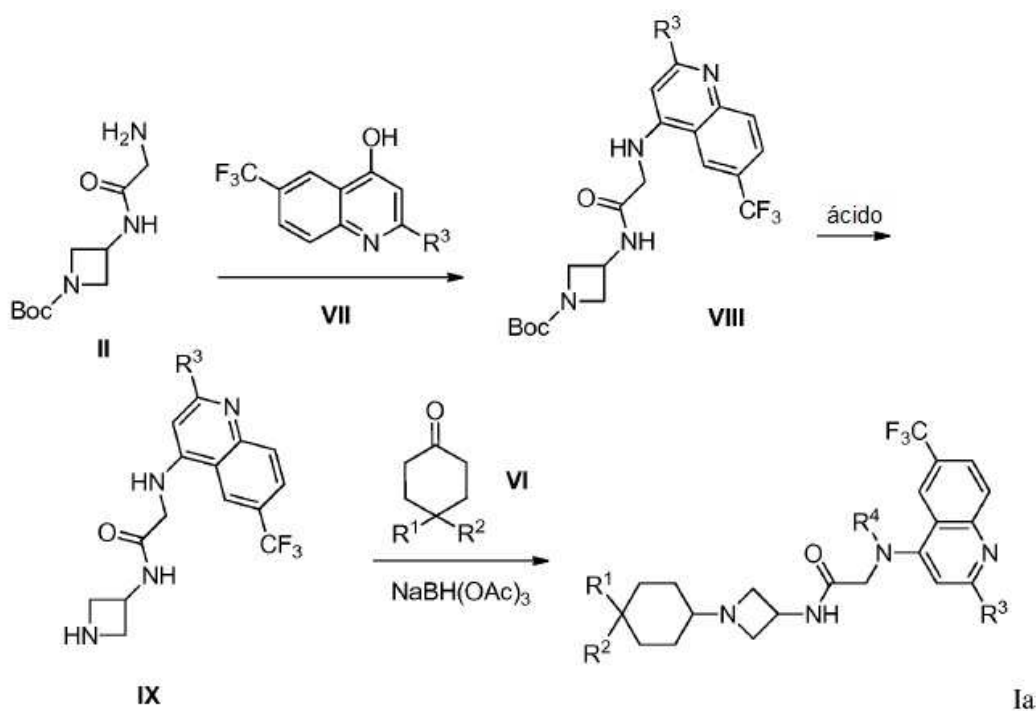
Los compuestos de Fórmula I en los que X y Z son ambos nitrógeno pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 1.



Se hace reaccionar ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)acético disponible en el mercado con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo disponible en el mercado en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como EDCI, DIC, PyBrOP, PyBOP en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano para proporcionar una azetidina sustituida. La azetidina sustituida se trata con hidrógeno gaseoso a una presión de 5 psi a 50 psi catalizada mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, para producir la correspondiente amina **II**. La amina **II** se hace reaccionar con cloroquinazolina **V** en presencia de una base orgánica tal como TEA o DIEA en un disolvente orgánico tal como isopropanol a temperatura de reflujo para producir una azetidina **III**. La azetidina **III** se trata con un ácido tal como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para producir sal de amina **IV**. La sal de amina **IV** se hace reaccionar con una cetona **VI** adecuadamente sustituida, en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metil morfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente compuesto de Fórmula **I** en el que X y Z son ambos nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula **I** en los que X es nitrógeno, y Z es C-H pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 2.

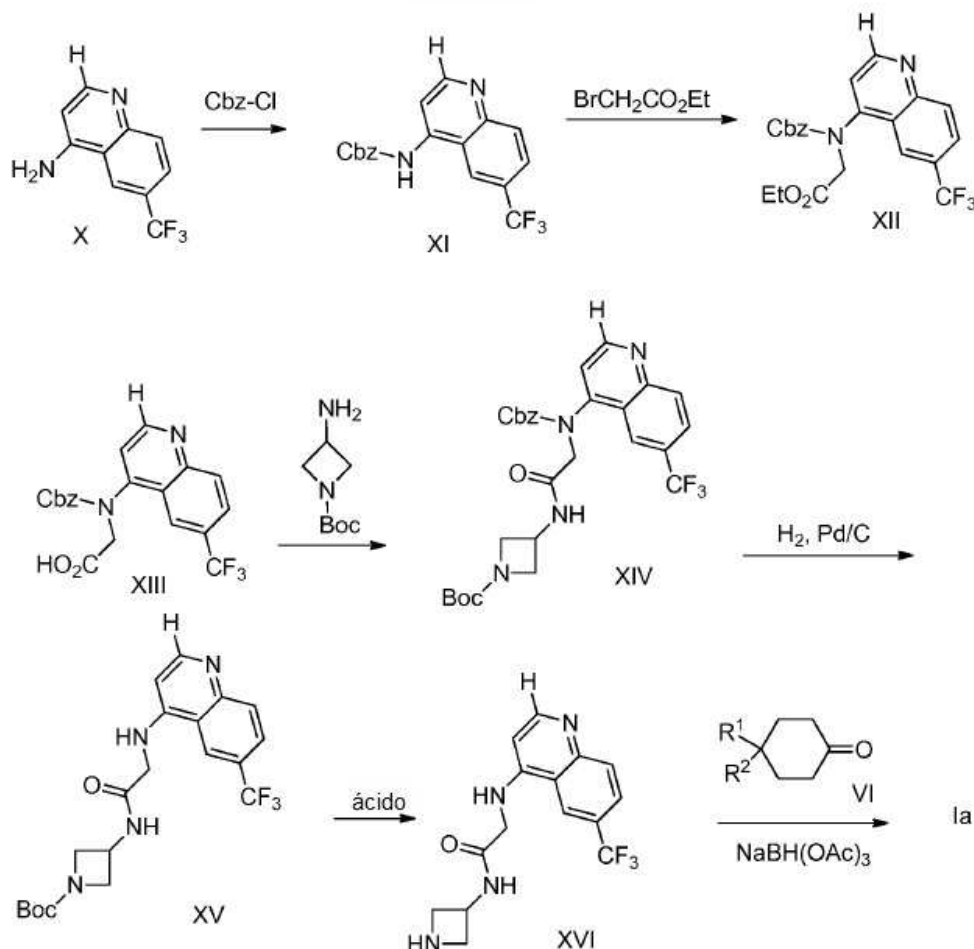
Esquema 2



Se trata quinolinol **VII** disponible en el mercado con PyBrOP en presencia de una base orgánica tal como DIEA o TEA en dioxano a un intervalo de temperatura de 40°C a 60°C durante dos horas, tratado con azetidina **II**, y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar una azetidina **VIII**. La azetidina **VIII** se trata con un ácido tal como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para proporcionar sal de amina **IX**. La sal de amina **IX** se hace reaccionar con una cetona **VI** adecuadamente sustituida, en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metil morfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente compuesto de Fórmula **I** en el que X es nitrógeno, y Z es C-H (es decir, el compuesto de Fórmula **Ia**).

Como alternativa, los compuestos de Fórmula **I** en los que X es nitrógeno y Z es C-H pueden prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 3.

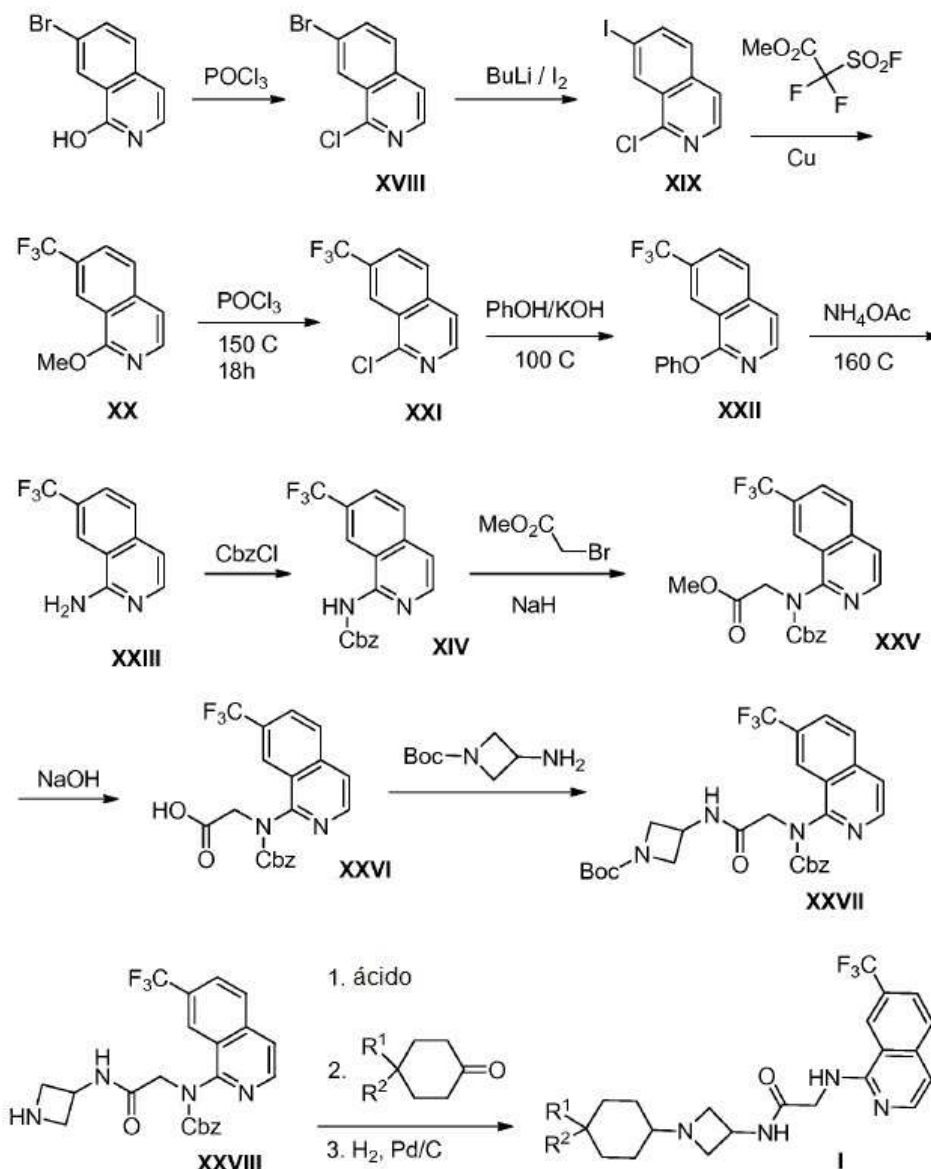
Esquema 3



Se hace reaccionar 6-(trifluorometil)quinolin-4-amina **X** disponible en el mercado en condiciones de Schotten-Bauman utilizando cloroformiato de bencilo en una mezcla bifásica de bicarbonato sódico acuoso y un disolvente orgánico como acetato de etilo a, o aproximadamente a, temperatura ambiente para proporcionar un carbamato **XI**. La reacción de **XI** con bromoacetato de metilo en presencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP o DMSO proporciona el compuesto **XII**. El compuesto **XII** se hidroliza mediante tratamiento con NaOH, KOH o LiOH en una mezcla de un disolvente orgánico tal como THF o metanol con agua a, o aproximadamente a, temperatura ambiente para producir un ácido **13**. El ácido **13** se acopla con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como EDCI, DIC, PyBOP, PyBOP en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano para proporcionar una azetidina **XIV**. La azetidina **XIV** se trata con hidrógeno gaseoso a una presión de 5 psi a 50 psi catalizada mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, para producir la correspondiente azetidina **XV**. La azetidina **XV** se trata con un ácido tal como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para proporcionar sal de amina **XVI**. La sal de amina **XVI** se hace reaccionar con una cetona **VI**, en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente compuesto de Fórmula Ia.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula I en los que X es C-H y Z es nitrógeno según los procesos esbozados en el Esquema 4.

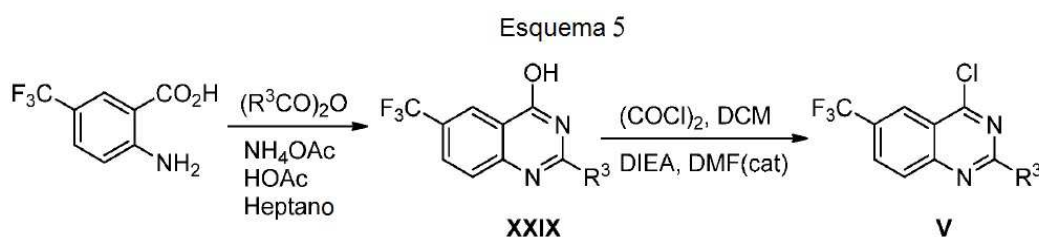
Esquema 4



Se hace reaccionar 7-bromoisoquinolin-1-ol disponible en el mercado con POCl_3 para proporcionar el compuesto **XVIII**. El compuesto **XVIII** se hace reaccionar en presencia de un agente organometálico tal como n-BuLi , i-PrMgBr o i-PrMgCl , en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C para producir un yoduro **XIX**. El yoduro **XIX** se hace reaccionar con 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo en presencia de cobre metálico en un disolvente orgánico tal como DMF o NMP en un intervalo de temperatura de 70°C a 90°C para proporcionar una metoxiquinolona **XX**. La metoxiquinolona se hace reaccionar con POCl_3 a una temperatura de 140°C a 160°C para proporcionar una cloroquinolona **XXI**. La cloroquinolona **XXI** se hace reaccionar con fenol en presencia de una base como hidróxido potásico o hidróxido sódico en un intervalo de temperatura de 100°C a 110°C para proporcionar el compuesto **XXII**. El compuesto **XXII** se hace reaccionar con acetato de amonio en un intervalo de temperatura de 140°C a 160°C para producir una aminoquinolona **XXIII**. La protección de **XXIII** se consigue mediante el protocolo de Schotten-Bauman utilizando bencilcloroformiato en una mezcla bifásica de bicarbonato sódico acuoso y un disolvente orgánico como acetato de etilo a, o aproximadamente a, temperatura ambiente para proporcionar un carbamato **XXIV**. La reacción de **XXIV** con bromoacetato de metilo en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP o DMSO proporciona el compuesto **XXV**. El compuesto **XXV** se hidroliza mediante tratamiento con NaOH , KOH o LiOH en una mezcla de un disolvente orgánico tal como THF o metanol con agua a, o aproximadamente a, temperatura ambiente para proporcionar un ácido **XXVI**.

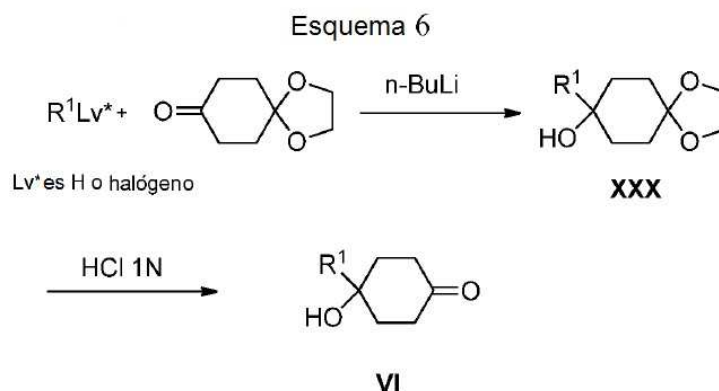
El ácido **XXVI** se acopla con 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como EDCI, DIC, PyBrOP, PyBOP en un disolvente orgánico tal como diclorometano, THF o dioxano para proporcionar una azetidina **XXVII**. La azetidina **XXVII** se trata con un ácido tal como HCl 1N, H₂SO₄ 1N o ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como éter dietílico, THF, diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para producir sal de amina **XXVIII**. La sal de amina **XXVIII** se hace reaccionar con una cetona **VI**, en presencia de un reactivo reductor tal como NaBH₄, NaBH₃CN o NaBH(OAc)₃, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, dietilpropilamina o N-metilmorfolina con o sin tamices moleculares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 25°C, seguido de tratamiento con hidrógeno gaseoso a una presión de 5 psi a 50 psi catalizada mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C para producir el correspondiente compuesto **I**.

Los compuestos de Fórmula **I** pueden derivarse de la quinazolina **5**. La preparación de **5** se esboza en el Esquema 5.



Se hace reaccionar ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico disponible en el mercado con el anhídrido apropiado en presencia de acetato de amonio y ácido acético en un disolvente orgánico tal como hexano, heptano u octano, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60°C para proporcionar el compuesto **XXIX**. El compuesto **XXIX** se hace reaccionar con cloruro de oxalilo en presencia de una base orgánica como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico como diclorometano o dicloroetano con DMF como promotor para proporcionar el compuesto **V**.

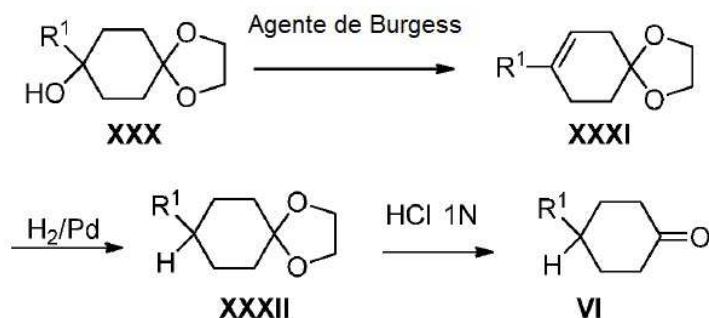
Los compuestos de Fórmula **I** pueden derivarse de la cetona **VI**. La preparación de **VI** se esboza en el Esquema 6.



Se hace reaccionar haluro de arilo disponible en el mercado o el arilalcano R¹Lv* (en el que R¹ es como se ha definido en la Fórmula **I**, y Lv* es H o halógeno) con 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona disponible en el mercado en presencia de un agente organometálico tal como n-BuLi, PrMgBr o i-i-PrMgCl, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C para producir el correspondiente cetal **XXX**. El cetal **XXX** se trata con un ácido tal como HCl 1N o H₂SO₄ 1N en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 7.

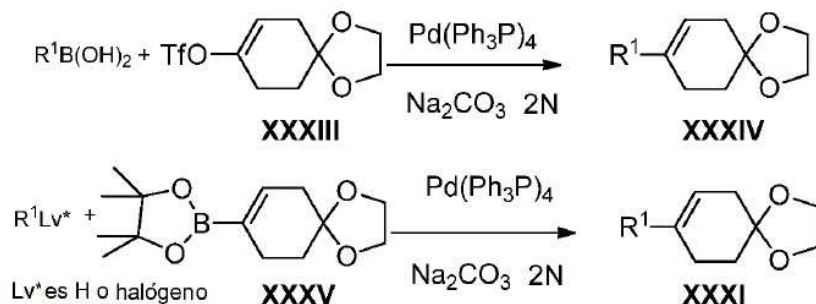
Esquema 7



El cetal **XXX** se trata con un agente deshidratante tal como el reactivo de Burgess, en un disolvente orgánico tal como éter, THF o dioxano, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir el correspondiente alqueno **XXXI**. El alqueno **XXXI** se trata con hidrógeno gaseoso a una presión de 5 psi a 50 psi catalizada mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C, para producir el correspondiente alcano **XXXII**. El alcano **XXXII** se trata con HCl 1N o H₂SO₄ 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **XXXI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 8.

Esquema 8

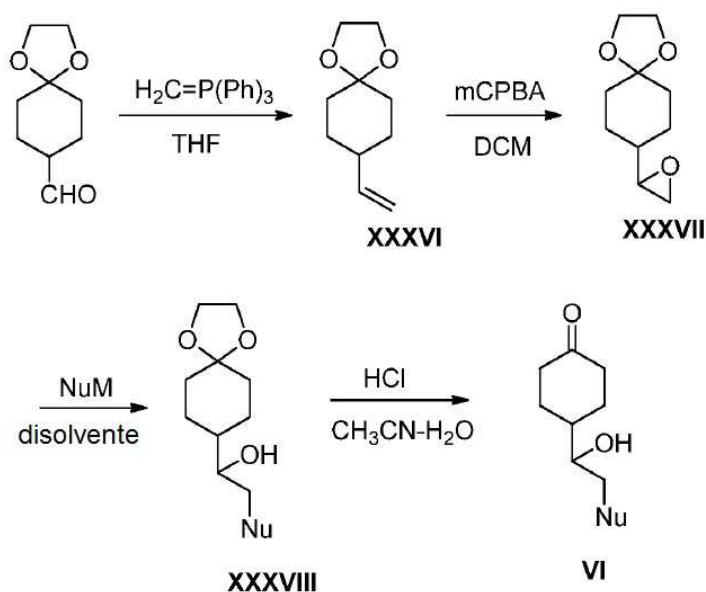


Se hace reaccionar ácido aril borónico disponible en el mercado, (en el que R¹ es como se ha definido en la Fórmula I) con triflato de vinilo **XXXIII** preparado según el procedimiento de Pearson, W. *et al.*, J. Org. Chem. 2004, 69, 9109-9122, en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(Ph₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base tal como Na₂CO₃ 2N o K₂CO₃, en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, para producir el correspondiente alqueno **XXXIV**.

Como alternativa, se hace reaccionar arilo disponible en el mercado o haluro de heteroarilo R¹Lv* con éster borónico de vinilo **XXXV** preparado según Birch, A.M. *et al.*, sol. int. PCT 2006, WO 2006064189, en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(Ph₃P)₂ o PdCl₂(dppf) y una base tal como Na₂CO₃ 2N o K₂CO₃, en un disolvente orgánico tal como tolueno, dioxano o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 120°C, para producir el correspondiente alqueno **XXXI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 9

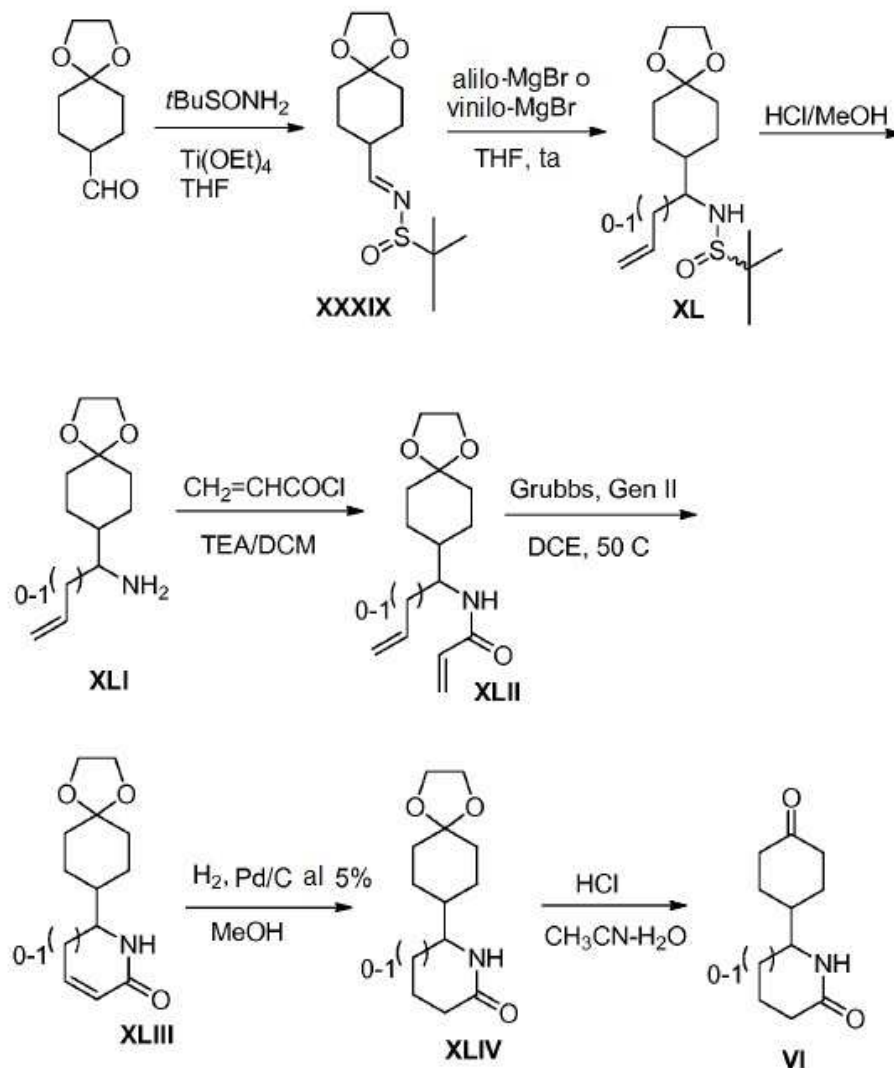
Esquema 9



en el que M es un metal, tal como Na^+ , y Nu es un nucleófilo, tal como $^-\text{SCH}_3$. Se hace reaccionar 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído, preparado como se describe en Pearson, *et al.* en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292, con un reactivo de Wittig en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, dioxano o éter a temperatura ambiente para proporcionar alqueno **XXXVI**. El alqueno **XXXVI** se epoxida mediante la acción de mCPBA en un disolvente orgánico tal como diclorometano para proporcionar epóxido **XXXVII**. El epóxido **XXXVII** se abre mediante diversos nucleófilos incluidos NaOMe, NaSMe y NaN_3 en un disolvente orgánico tal como metanol, DMF o DMSO para producir un carbinol **XXXVIII**. El carbinol **XXXVIII** se trata con HCl 1N o H_2SO_4 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 10.

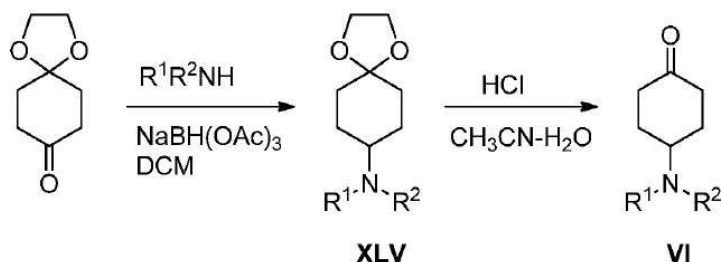
Esquema 10



Se hace reaccionar 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído, preparado como se describe en Pearson, *et al.* en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292, con terc-butanosulfamida en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, diclorometano o éter a temperatura ambiente en presencia de un ácido de Lewis deshidratante tal como $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ o sulfato de cobre (II) anhidro para proporcionar una sulfonimina **XXXIX**. La sulfonimina **XXXIX** se hace reaccionar con un reactivo de Grignard vinilado o alilado en un disolvente orgánico aprótico tal como THF o éter a una temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente para proporcionar una sulfonamida **XL**. La sulfonamida **XL** se desprotege mediante tratamiento con una solución de ácido clorhídrico metanólico diluido a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para producir la correspondiente sal de clorhidrato de amina **XLI**. La amina **XLI** se acila con cloruro de acrilóilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como diclorometano, THF o éter a una temperatura entre -10°C y 0°C para proporcionar una amida **XLII**. La amida **XLII** se trata con un catalizador de metátesis de cierre de anillo en un disolvente orgánico tal como diclorometano, dicloroetano o benceno en un intervalo de temperatura entre 40°C y 60°C para proporcionar una lactama insaturada **XLIII**. La lactama insaturada **XLIII** se trata con hidrógeno gaseoso a una presión de 14 psi a 50 psi catalizada mediante Pd/C al 5%-10%, en un disolvente orgánico tal como metanol, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 50°C , para producir la correspondiente lactama saturada **XLIV**. La lactama **XLIV** se trata con HCl 1N o H_2SO_4 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C , para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 11.

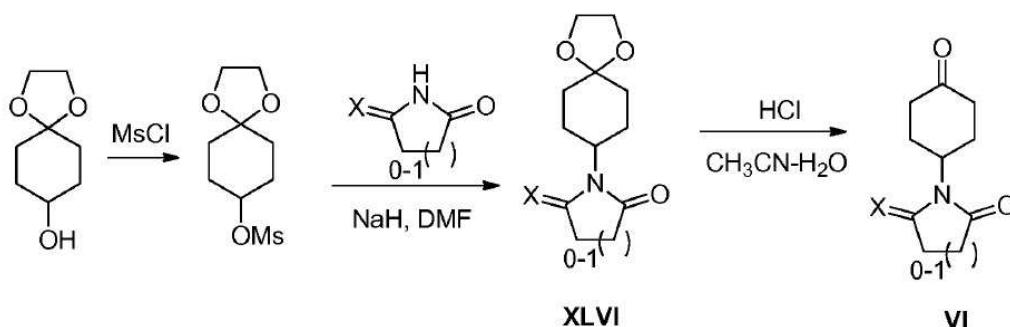
Esquema 11



Se hace reaccionar 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona disponible en el mercado con una amina en presencia de $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente orgánico aprótico tal como diclorometano, THF o éter a temperatura ambiente para proporcionar una amina **XLV**. La amina **XLV** se trata con HCl 1N o H_2SO_4 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 12.

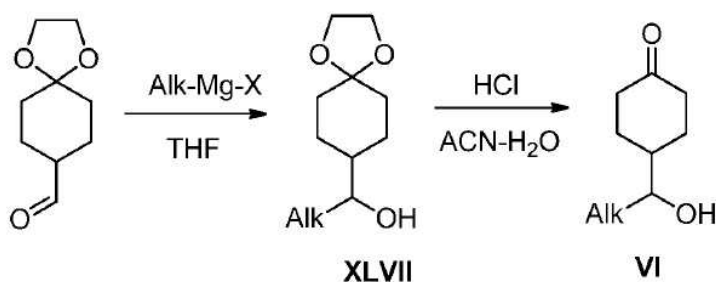
Esquema 12



Se genera metanosulfonato de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo a partir del correspondiente alcohol, utilizando cloruro de mesilo y una base apropiada, tal como NEt_3 . La reacción con una lactama o imida en presencia de una base tal como NaH o KH en un disolvente orgánico aprótico tal como THF o éter a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente proporciona el compuesto **XLVI**. El compuesto **XLVI** se trata con HCl 1N o H_2SO_4 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 13

Esquema 13

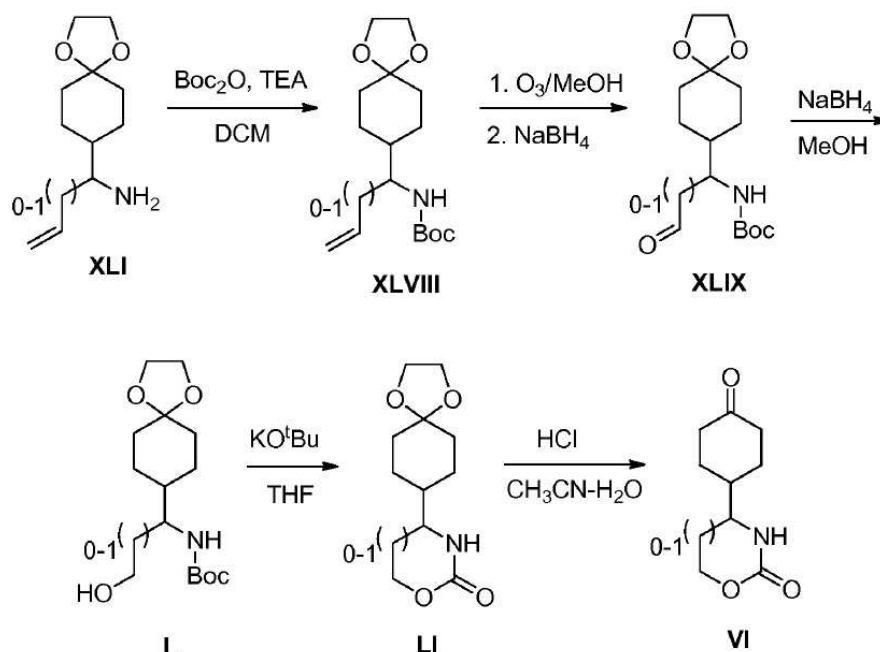


en el que Alk es un alquilo opcionalmente sustituido

Se hace reaccionar 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído (preparado como se describe en Pearson, *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292) con un reactivo de Grignard en un disolvente orgánico aprótico tal como THF o éter a una temperatura entre -78°C y -10°C para proporcionar un carbinol **XLVII**. El carbinol **XLVII** se trata con HCl 1N o H₂SO₄ 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

Como alternativa, el compuesto **VI** puede prepararse según los procesos esbozados en el Esquema 14.

Esquema 14

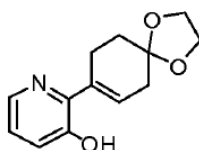


Se hace reaccionar una amina **XLI** con Boc-anhídrido en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina en un disolvente orgánico tal como diclorometano, dicloroetano o THF para proporcionar un carbamato **XLVIII**. El carbamato **XLVIII** puede reaccionar con ozono en metilo a una temperatura de -78°C durante 30 a 90 minutos, seguido de interrupción con borohidruro sódico o dimetil sulfuro para producir un aldehído **XLIX**. El aldehído **XLIX** se reduce mediante borohidruro sódico en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol o THF para producir un alcohol **L**. El alcohol **L** se cicla a carbamato **LI** mediante reacción con una base tal como NaO^tBu o NaOⁱBu en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano o DME a temperatura ambiente. El carbamato **LI** se trata con HCl 1N o H₂SO₄ 1N, en un disolvente orgánico tal como acetona, acetonitrilo o THF, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C, para producir la correspondiente cetona **VI**.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: N-(1-(4-(3-hidroxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

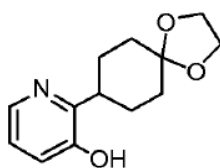
Etapas A: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-3-ol



8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno (preparado como se describe en la sol. int. PCT WO2006064189, 0,292 g, 1,10 mmol), 2-yodo-3-hidroxipiridina (Aldrich, 0,177 g, 0,801 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (Aldrich, 0,048 g, 0,042 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (9 ml), se trataron con Na₂CO₃ acuoso 2M (2,0 ml, 4,0 mmol), se burbujearon con argón durante unos minutos, y se calentaron a 100°C en condensador de reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo tres veces con diclorometano, la capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 7, se extrajo dos veces más con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un aceite de color naranja. Éste se purificó mediante cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,16 (dd, *J*=4,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 0 H), 7,07 (dd, *J*=8,2, 4,7 Hz, 1 H), 5,95 - 6,09 (m, 2 H), 4,03 (s, 4 H), 2,73 (dddd, *J*=6,4, 4,4, 2,2, 2,0 Hz, 2 H), 2,49 (d, *J*=2,8 Hz, 2 H), 1,96 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H). ESI-MS (*m/z*): Calc. para C₁₃H₁₅NO₃: 233; encontrado: 234 (M+H).

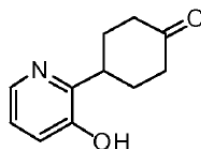
Etapas B: 2-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ol



Una solución de 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-en-8-il)-piridin-3-ol (1,3 g, 5,573 mmol) en metanol (60 ml) se añadió a hidróxido de paladio(II) (330 mg, 0,62 mmol) en un frasco de hidrogenación Parr en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó con argón, se evacuó y se rellenoó con hidrógeno, a continuación se agitó en atmósfera de gas H₂ a 50 psi a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la despresurización y el burbujeo con argón, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 521, lavando el filtro con MeOH, y el filtrado se evaporó a vacío dando un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*₃) δ 8,05 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J*=8,1, 4,5 Hz, 1 H), 3,86 - 3,99 (m, 4 H), 3,12 (tt, *J*=11,7, 3,7 Hz, 1 H), 1,72 - 1,94 (m, 6 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), ESI-MS (*m/z*): Calc. para C₁₃H₁₇NO₃: 235; encontrado: 236 (M+H).

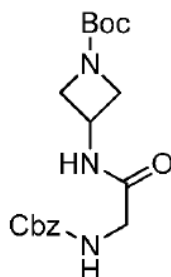
Etapas C: 4-(3-Hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexanona



Se trató 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-piridin-3-ol (1,30 g, 5,52 mmol), preparado como en la etapa anterior, con HCl 1N (~ 16 ml) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se eliminó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash® utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*₃) δ 7,94 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,07 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H), 6,96 (dd, *J*=8,1, 4,5 Hz, 1 H), 3,46 (tt, *J*=11,2, 3,7 Hz, 1 H), 2,34 - 2,52 (m, 2 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H), ESI-MS (*m/z*): Calc. para C₁₁H₁₃NO₂: 191; encontrado: 192 (M+H).

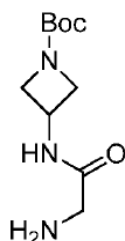
Etapas D: 3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)acético (6,70 g, 32,0 mmol) disponible en el mercado y EDCI (8,42 g, 43,9 mmol) se agitó en DCM anhidro durante 15 minutos y, a continuación, se añadió a una solución de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,02 g, 29,1 mmol) disponible en el mercado y HOBt (4,45 g, 29,0 mmol, monohidrato). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro amónico, solución de NaOH 1N, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/EtOAc al 0%-5%) para dar un sólido blanco después de secar a alto vacío.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,35 (s, 5H), 5,64 - 6,02 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,43 - 4,71 (m, 1H), 4,11 - 4,29 (m, 2H), 3,88 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,56 - 3,82 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

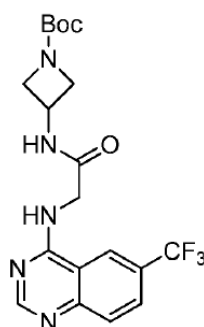
Etapas E: 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz que contenía 3-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,26 g, 25,5 mmol) y una barra de agitación, se añadió Pd/C al 10% (1,356 g, 1,27 mmol). El matraz se evacuó y se rellenoó con argón. Se añadió cuidadosamente metanol (100 ml) mediante una jeringa y el matraz se evacuó con agitación. A continuación, se rellenoó con hidrógeno y se agitó 2 días en atmósfera de globo de hidrógeno. Después de evacuación con agitación y rellenoó con argón, se eliminó el catalizador mediante filtración sobre Celite 521 y se concentró a vacío para proporcionar el producto.

¹H RMN (400MHz,CLOROFORMO-d) δ = 7,72 - 8,06 (m, 1 H), 4,53 - 4,75 (m, 1 H), 4,14 - 4,35 (m, 2 H), 3,65 - 3,87 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,08 (br. s., 2 H), 1,45 (s, 9 H), ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₀H₁₉N₃O₃: 229,28; encontrado: 230 (M+H).

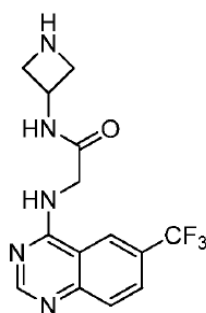
Etapas F: 3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,073 g, 4,682 mmol), preparado como en la etapa anterior, y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina disponible en el mercado (990 mg, 4,256 mmol), en iPrOH anhidro y trietilamina a 90°C en atmósfera de argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/EtOAc al 0%-5%) para dar un sólido amarillo después de secar a alto vacío.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 10 H) 3,85 (dd, J=9,54, 5,14 Hz, 2 H) 4,27 - 4,36 (m, 4 H) 4,63 - 4,76 (m, 1 H) 7,21 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,90 (t, J=5,26 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) Calc. para C₁₉H₂₂F₃N₅O₃: 425,41; encontrado: 426 (M+H).

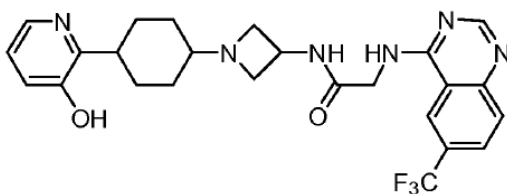
Etapas G: sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (8,35 g, 19,6 mmol), preparado como en la etapa anterior, en DCM (250 ml) y se trató con TFA (17 ml, 229 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y primero se trituró el residuo con éter, se decantó el sobrenadante, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como una sal de TFA que contenía TFA adicional (espuma incolora). La cantidad de TFA varió de prueba a prueba y se determinó por integración de las señales de ¹⁹F RMN del CF₃ del arilo y del CF₃ del TFA.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,96 (br. s., 2 H) 4,11 (t, J=9,05 Hz, 2 H) 4,19 (d, J=5,62 Hz, 2 H) 4,66 (sxt, J=7,73 Hz, 1 H) 6,99 - 7,51 (m, 9 H) 7,92 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,80, 1,71 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,85 (d, J=3,42 Hz, 2 H) 8,90 - 9,16 (m, 2 H) 9,44 (br. s., 1 H)], ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₄H₁₄F₃N₅O: 325,29; encontrado: 326 (M+H).

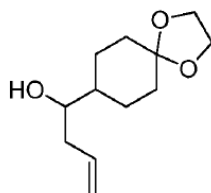
Etapas H: N-(1-(4-(3-hidroxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



A una suspensión de 4-(3-hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa C, 1 eq.) y N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, sal de tris TFA, 1 eq.) en DCM, se añadió TEA (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (3 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se concentró parcialmente. La extracción con acetato de etilo seguida de concentración de la capa orgánica a vacío produjo un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH₃ 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) para proporcionar el producto como un sólido, mezcla de isómeros. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₇F₃N₆O₂: 500,52; encontrado: 501 (M+H).

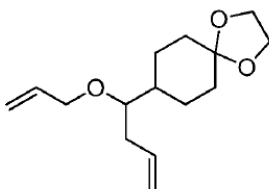
Ejemplo 2: N-(1-((1S,4S)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y N-(1-((1S,4R)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol



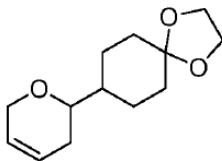
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (627 mg, 3,68 mmol, preparado como se describe en Pearson, *et al.*, en J. Org. Chem., 1997, 62(16), 5284-5292) enfriada a -78°C en atmósfera de argón, se añadió, gota a gota, bromuro de alilmagnesio (5 ml, 5 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapa B: 1 8-(1-(aliloxi)but-3-en-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



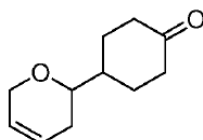
Una solución de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol (436 mg, 2,05 mmol), preparado en la etapa anterior, se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (104 mg, 4,12 mmol, 95%) a 0°C en atmósfera de argón. Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó 1 hora. Se añadió, gota a gota, bromuro de alilo (0,35 ml, 4,05 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió sobre una solución saturada de NaHCO₃ enfriada en hielo. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto.

Etapa C: 8-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



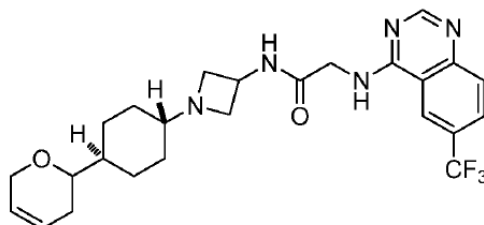
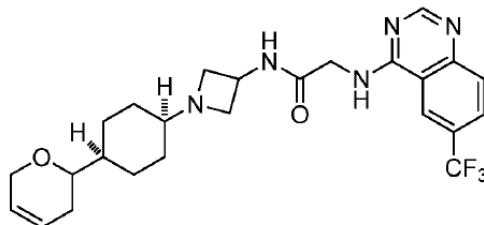
Se desgasificó una solución de 8-(1-(aliloxi)but-3-en-1-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (454 mg, 1,80 mmol), preparado en la etapa anterior, y el catalizador de Grubbs de segunda generación (76 mg, 0,09 mmol) en DCM y se calentó a 40°C en atmósfera de argón durante 4 horas. Después de la extracción con solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter) para proporcionar el producto.

Etapa D: 4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexanona



Una solución de 8-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (195 mg, 0,869 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el Ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

Etapas E: *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y *N*-(1-((1*S*,4*r*)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexanona (54 mg, 0,3 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con *N*-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (163 mg, 0,244 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,100 ml, 0,717 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (206 mg, 0,972 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

isómero cis:

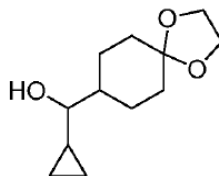
ESI-MS (*m/z*): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 489,24; encontrado: 490 (*M*+*H*).

isómero trans:

ESI-MS (*m/z*): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 489,24; encontrado: 490 (*M*+*H*).

Ejemplo 3: *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

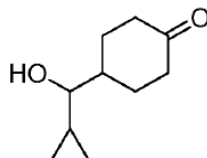
Etapas A: ciclopropil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol



A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (1,135 g, 6,668 mmol, preparado como se describe en Pearson, *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292) enfriado a -78°C en atmósfera de argón, se añadió, gota a gota, bromuro de ciclopropilmagnesio (40 ml, 20 mmol, 0,5 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptano al 0%-100%) para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 3,97 (s, 4H), 2,64 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 1,87 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 0,84 - 1,02 (m, 1H), 0,56 - 0,66 (m, 1H), 0,44 - 0,56 (m, 1H), 0,19 - 0,36 (m, 2H).

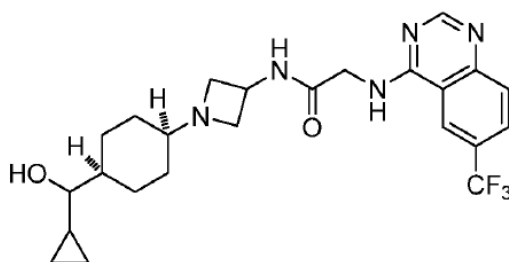
5 *Etapla B: 4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexanona*



Una solución de ciclopropil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol (922 mg, 4,34 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

^1H RMN (400MHz, CLOROFORMO- d) δ = 2,73 (ddd, J = 2,9, 6,2, 9,0 Hz, 1 H), 2,17 - 2,51 (m, 6 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,53 - 1,70 (m, 4 H), 0,94 - 1,07 (m, 1 H), 0,61 - 0,70 (m, 1 H), 0,49 - 0,59 (m, 1 H), 0,21 - 0,36 (m, 2 H).

Etapla C: *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de ciclopropil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol (117 mg, 0,695 mmol), preparado en la etapa anterior, en DCM seco, se trató con *N*-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (170 mg, 0,307 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,080 ml, 0,574 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (205 mg, 0,967 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

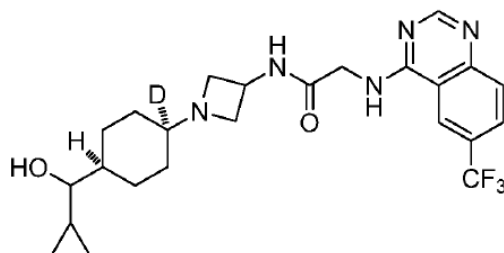
^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,94 - 9,07 (m, 1 H), 8,72 - 8,85 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,30 - 8,44 (m, 1 H), 8,01 - 8,10 (m, 1 H), 7,81 - 7,92 (m, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 4,12 (d , J = 5,4 Hz, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 3,17 (d , J = 5,1 Hz, 1 H), 2,68 - 2,76 (m, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 2,10 - 2,24 (m, 1 H), 1,20 - 1,56 (m, 9 H), 0,64 - 0,82 (m, 1 H), 0,33 - 0,41 (m, 1 H), 0,25 - 0,33 (m, 1 H), 0,15 (nada, 2 H) ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 477,24; encontrado: 478 ($M+H$).

Ejemplo 4: (+) y (-) *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Una solución de *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-((*R*)-ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida disuelta en EtOH al 15%/IPA al 15%/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt) se inyectó sobre una columna Chiralpak AD (5 x 50 cm) utilizando como fase móvil EtOH al 15%/15% IPA/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt). El primer pico en eluir de la columna tenía rotación (+) y el segundo tenía rotación (-), determinado mediante un detector polarímetro en línea.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 477,24; encontrado: 478 ($M+H$).

Ejemplo 5: *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de ciclopropil(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)metanol (120 mg, 0,713 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 3, etapa B, en DCM seco, se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (390 mg, 0,705 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y NMM (0,150 ml, 1,36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió NaBD(OAc)₃ (570 mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₉DF₃N₅O₂: 478,24; encontrado: 479 (M+H).

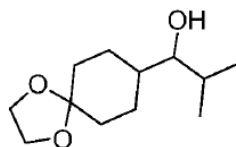
Ejemplo 6: (+) y (-) N-(1-((1S,4S)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Una solución de N-(1-((1S,4S)-4-((R)-ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida racémica, preparada como en el Ejemplo 5, en EtOH al 15%/IPA al 15%/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt) se inyectó sobre una columna Chiralpak AD (5 x 50 cm) utilizando como fase móvil EtOH al 15%/IPA al 15%/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt). El primer pico en eluir de la columna tenía rotación (+) y el segundo tenía rotación (-), determinado mediante un detector polarímetro en línea.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₉DF₃N₅O₂: 478,24; encontrado: 479 (M+H).

Ejemplo 7: N-(1-((1S,4S)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

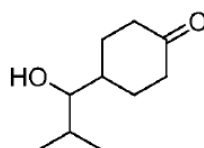
Etapa A: 2-metil-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propan-1-ol



A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído (693 mg, 4,07 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292) en THF (20 ml) enfriado a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, bromuro de isopropilmagnesio (6 ml, 12 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/DCM al 0%-100%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 3,97 (s, 4 H), 3,14 (d, 1 H), 1,73 - 1,88 (m, 3 H), 1,33 - 1,69 (m, 7 H), 1,29 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 0,94 (dd, 6 H).

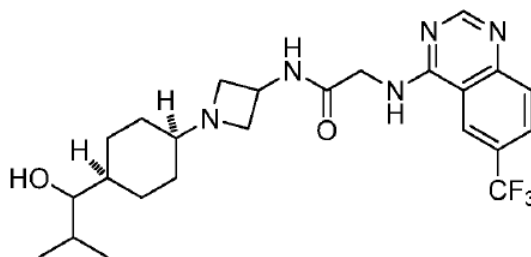
Etapa B: 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanona



Una solución de 2-metil-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-1-ol (922 mg, 4,34 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 3,05 - 3,28 (m, 1H), 2,17 - 2,48 (m, 5H), 1,75 - 1,99 (m, 3H), 1,45 - 1,74 (m, 4H), 0,97 (dd, J = 7,9, 7,0 Hz, 6H).

Etapa C: *N*-(1-((1*S*,4*s*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanona (117 mg, 0,695 mmol), preparada como en la etapa anterior, en DCM seco se trató con *N*-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (170 mg, 0,307 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,080 ml, 0,574 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (205 mg, 0,967 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 479,25; encontrado: 480 ($M+H$).

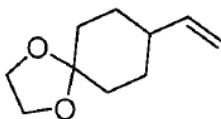
Ejemplo 8: (+) y (-)-N-(1-((1*S*,4*s*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Una solución de *N*-(1-((1*S*,4*s*)-((*R*)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida disuelta en EtOH al 15%/IPA al 15%/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt) se inyectó sobre una columna Chiralpak AD (5 x 50 cm) utilizando como fase móvil EtOH al 15%/IPA al 15%/hexano al 70% (n-hexano al 95% de Mallinckrodt). El primer pico en eluir de la columna tenía rotación (+) y el segundo tenía rotación (-), determinado mediante un detector polarímetro en línea.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 479,25; encontrado: 480 ($M+H$).

Ejemplo 9: 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1*S*,4*s*)-4-vinilciclohexil)azetidín-3-il)acetamida y 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1*r*,4*r*)-4-vinilciclohexil)azetidín-3-il)acetamida

Etapa A: 8-vinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

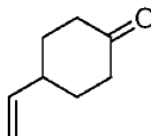


A un matraz que contenía un complejo de bromuro de trifetilfosfonio - sodamida (20,04 g, 48,10 mmol) se añadió THF (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución fue de color amarillo brillante (con algo de ppt). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió, gota a gota mediante una jeringa, una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (693 mg, 4,07 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem., 1997, 62(16), 5284-5292) en THF (20 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se volvió de color melocotón claro y se agitó, calentándose a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso saturado a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente, seguido de agua y extracción con éter. Las capas orgánicas concentradas se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter, tiñe los PAA). Para evitar la pérdida de material en el evaporador rotatorio (parece volátil), se mantuvo la temperatura del baño en 35°C.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,65 - 5,86 (m, 1H), 5,00 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 4H), 1,92 - 2,10 (m, 1H), 1,70 - 1,81 (m, 4H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 2H).

Etapa B: 4-vinilciclohexanona

5

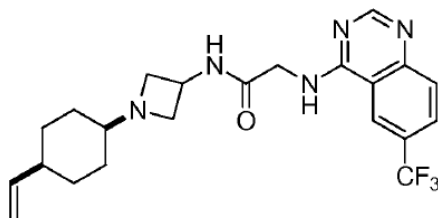


10 Una solución de 8-vinil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (500 mg, 2,97 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,83 (ddd, J = 17,2, 10,6, 6,2 Hz, 1H), 4,94 - 5,16 (m, 2H), 2,30 - 2,56 (m, 5H), 2,03 - 2,14 (m, 2H), 1,54 - 1,70 (m, 2H).

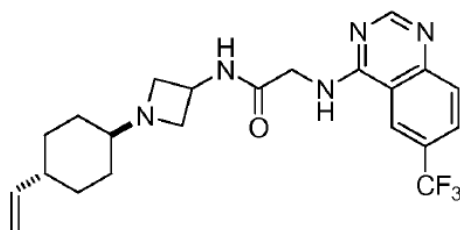
15 *Etapa C: 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1s,4s)-4-vinilciclohexil)azetidin-3-il)acetamida y 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-vinilciclohexil)azetidin-3-il)acetamida*

20



25

30



35

40 Una solución de 4-(vinil)ciclohexanona (100 mg, 0,805 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (598 mg, 0,896 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,380 ml, 2,73 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (622 mg, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo los productos, eluyendo primero el isómero sin.

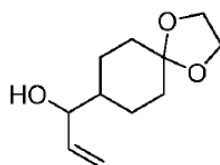
45

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 433,21; encontrado: 434 ($M+H$).

50 **Ejemplo 10: N-(1-((1R,4s)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4r)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida**

Etapa A: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)prop-2-en-1-ol

55

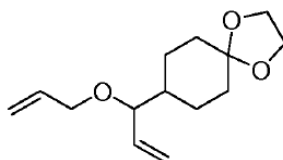


60

65 A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído (860 mg, 5,05 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16) 5284-5292) en THF (6 ml) enfriado a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, bromuro de vinilmagnesio (20 ml, 20 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se

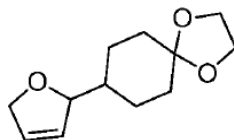
volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

5 *Etapla B: 8-(1-(aliloxi)alil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano*



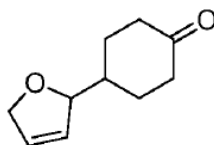
Una solución de 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)prop-2-en-1-ol (414 mg, 2,09 mmol), preparado en la etapa anterior, se añadió a una suspensión de hidruro sódico (104 mg, 4,12 mmol, 95%), gota a gota, a 0°C en atmósfera de argón. Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió, gota a gota, bromuro de alilo (0,35 ml, 4,05 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió sobre una solución saturada de NaHCO_3 enfriada en hielo. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto.

25 *Etapla C: 8-(2,5-dihidrofuran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano*



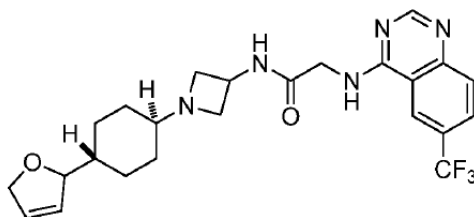
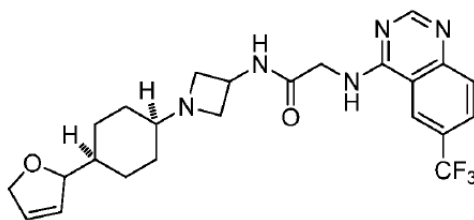
Se desgasificó una solución de 8-(1-(aliloxi)alil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (347 mg, 1,46 mmol), preparado en la etapa anterior, y el catalizador de Grubbs de segunda generación (62 mg, 0,07 mmol) en DCM y se calentó a 40°C en atmósfera de argón durante 4 horas. Después de la extracción con una solución saturada de NaHCO_3 , la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter) para proporcionar el producto.

40 *Etapla D: 4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexanona*



Una solución de 8-(2,5-dihidrofuran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (281 mg, 1,34 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

55 *Etapla E: N-(1-((1R,4s)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4r)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida*



Una solución de 4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexanona (127 mg, 0,764 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (320 mg, 0,48 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,200 ml, 1,44 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (323 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo los productos, eluyendo primero el isómero *cis*.

isómero *cis*:

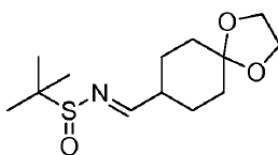
ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 475,22; encontrado: 476 (M+H).

isómero *trans*:

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 475,22; encontrado: 476 (M+H).

Ejemplo 11: **N-(1-((1S,4S)-4-(6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-yl)ciclohexil)azetidin-3-yl)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-yl)amino)acetamida**

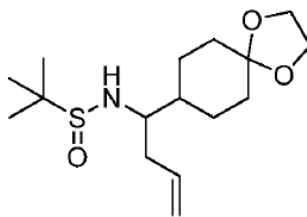
Etapa A: (E)-N-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (6,68 g, 39,2 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16) 5284-5292), 2-metilpropano-2-sulfinamida racémica (3,50 g, 28,0 mmol), etóxido de titanio (IV) de calidad técnica (14 ml, 67,5 mmol) se disolvieron en THF seco (100 ml) se colocaron en atmósfera de argón y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre salmuera enfriada en hielo agitada rápidamente. El copioso precipitado blanco se separó mediante filtración a través de celite y se eliminó la capa orgánica. Después de secar sobre Na_2SO_4 y de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/DCM al 0%-100%) para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 8,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,41 - 2,59 (m, 1H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,55 - 1,86 (m, 7H), 1,19 (s, 9H).

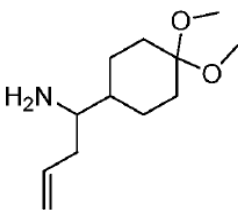
Etapa B: N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Una solución de (E)-N-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,91 g, 6,99 mmol), preparada en la etapa anterior, en THF seco (48 ml) se trató con una solución de bromuro de alilmagnesio (10,5 ml, 21 mmol, 2 N en THF), gota a gota, a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se inactivó a 0°C mediante la adición cuidadosa de solución saturada de cloruro amónico. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,56 - 5,93 (m, 1H), 5,16 - 5,35 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 4H), 3,54 - 3,74 (m, 1H), 2,99 - 3,25 (m, 1H), 1,66 - 1,84 (m, 5H), 1,29 - 1,62 (m, 5H), 1,22 (s, 9H).

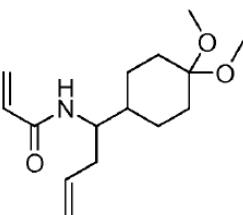
Etapas C: 1-(4,4-dimetoxiciclohexil)but-3-en-1-amina



Una solución de N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)but-3-en-1-yl)-2-metilpropano-2-sulfonamida (828 mg, 2,63 mmol), preparada en la etapa anterior, se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con HCl (4,4 ml, 5,5 mmol, 1,25 M en MeOH), agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trituro con éter, decantando el sobrenadante varias veces, y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el producto como una espuma blanca (sal de HCl).

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 5,66 - 5,99 (m, 1H), 5,04 - 5,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,53 - 2,78 (m, 1H), 2,23 - 2,42 (m, 1H), 1,91 - 2,11 (m, 3H), 1,51 - 1,75 (m, 2H), 1,15 - 1,51 (m, 11 H).

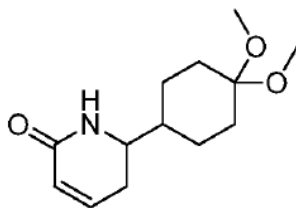
Etapas D: N-(1-(4,4-dimetoxiciclohexil)but-3-en-1-yl)acrilamida



Una solución de 1-(4,4-dimetoxiciclohexil)but-3-en-1-amina, sal de HCl (512 mg, 2,4 mmol), preparada en la etapa anterior, se enfrió a -78°C en atmósfera de argón y se trató, gota a gota, con trietilamina, seguido de cloruro de acrililoilo (0,220 ml, 2,64 mmol). Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se vertió sobre solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/DCM al 0%-100%) para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 6,27 (dd, J = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 5,99 - 6,15 (m, 1H), 5,68 - 5,83 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 10,1, 1,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,97 - 4,10 (m, 1H), 3,17 - 3,21 (m, 3H), 3,10 - 3,15 (m, 3H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 2,14 - 2,26 (m, 1H), 1,96 - 2,10 (m, 2H), 1,61 - 1,69 (m, 2H), 1,41 - 1,53 (m, 1H), 1,17 - 1,37 (m, 5H).

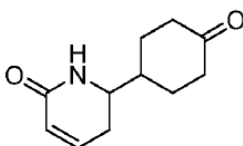
Etapas E: 6-(4,4-dimetoxiciclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona



Se desgasificó una solución de N-(1-(4,4-dimetoxiciclohexil)but-3-en-1-il)acrilamida (512 mg, 2,4 mmol), preparada en la etapa anterior, y el catalizador de Grubbs de segunda generación (97 mg, 0,11 mmol) en DCE (100 ml) y se calentó a 50°C en atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto.

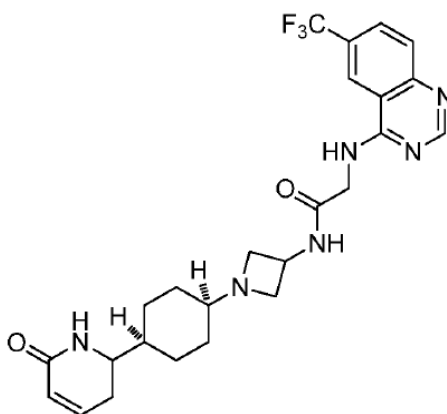
^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 6,51 - 6,71 (m, 1H), 6,24 (br. s., 1H), 5,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,20 - 2,40 (m, 2H), 2,00 - 2,16 (m, 2H), 1,65 (br. s., 2H), 1,45 - 1,56 (m, 1H), 1,14 - 1,40 (m, 5H).

Etapa F: 6-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona



Una solución de 6-(4,4-dimetoxiciclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (237 mg, 0,99 mmol), preparada en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

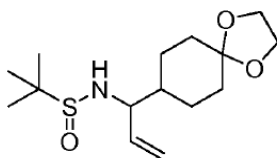
Etapa G: N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



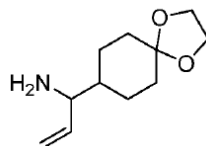
Una solución de 6-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,47 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (359 mg, 0,54 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,220 ml, 1,58 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (391 mg, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo los productos, eluyendo primero el isómero cis.

isómero cis:

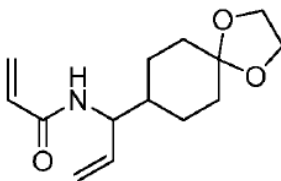
^1H RMN (MeOH) δ : 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 6,56 - 6,79 (m, 1H), 5,69 - 5,92 (m, 1H), 4,40 - 4,58 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40 - 3,53 (m, 2H), 2,80 - 2,97 (m, 2H), 2,20 - 2,41 (m, 3H), 1,31 - 1,73 (m, 9H). ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 502,23; encontrado: 503 (M+H).

Ejemplo 12: N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida*EtapA A: N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida*

Una solución de (E)-N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,89 g, 5,53 mmol), preparada en el Ejemplo 11, etapa A, en THF seco (48 ml) se trató con una solución de cloruro de vinilmagnesio (10,4 ml, 16,6 mmol, 1,6 N en THF), gota a gota, a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se inactivó a 0°C mediante la adición cuidadosa de solución saturada de cloruro amónico. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros.

EtapA B: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)prop-2-en-1-amina

Una solución de N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,38 g, 4,58 mmol), preparada en la etapa anterior, se disolvió en metanol (100 ml) y se trató con HCl (15 ml, 18,7 mmol, 1,25 M en MeOH), agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trituró con éter, decantando el sobrenadante varias veces y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el producto como una espuma blanca (sal de HCl).

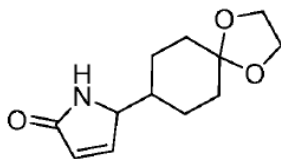
EtapA C: N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)acrilamida

Una solución de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)prop-2-en-1-amina, sal de HCl (966 mg, 4,13 mmol), preparada en la etapa anterior, se enfrió a 0°C en atmósfera de argón y se trató con trietilamina (1,71 ml, 12,3 mmol) seguido de cloruro de aciloilo (0,35 ml, 4,2 mmol), gota a gota. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se vertió sobre solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 6,25 - 6,37 (m, 1H), 6,03 - 6,18 (m, 1H), 5,72 - 5,85 (m, 1H), 5,42 - 5,59 (m, 1H), 5,05 - 5,30 (m, 2H), 4,44 - 4,67 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 1,66 - 1,85 (m, 4H), 1,46 - 1,64 (m, 4H), 1,37 (m, 2H).

EtapA D: 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-pirrol-2(5H)-ona

5



10

Se desgasificó una solución de N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)allyl)acrilamida (560 mg, 2,23 mmol), preparada en la etapa anterior, y el catalizador de Grubbs de segunda generación (95 mg, 0,11 mmol) en DCE (50 ml) y se calentó a 50°C en atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto.

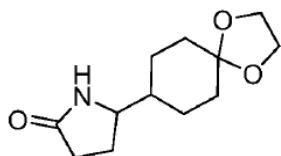
15

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 7,61 (br. s., 1H), 7,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,81 - 4,01 (m, 4H), 1,67 - 1,88 (m, 4H), 1,31 - 1,65 (m, 5H).

20

Etapa E: 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)pirrolidin-2-ona

25



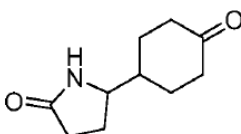
30

A una mezcla de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-1H-pirrol-2(5H)-ona (330 mg, 1,48 mmol), preparada en la etapa anterior, y paladio sobre carbono (299 mg, 0,14 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (30 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

35

Etapa F: 5-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona

40



45

Una solución de 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)pirrolidin-2-ona (319 mg, 1,42 mmol) preparada en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

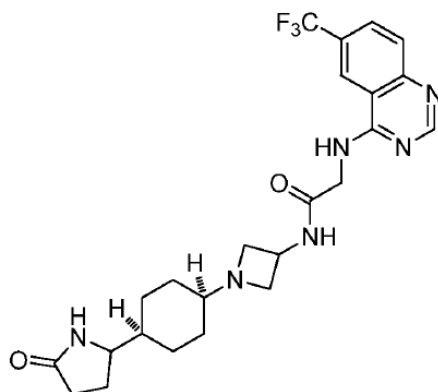
50

Etapa G: N-(1-((1S,4S)-4-(5-oxopirrolidin-2-yl)ciclohexil)azetidin-3-yl)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

55

60

65

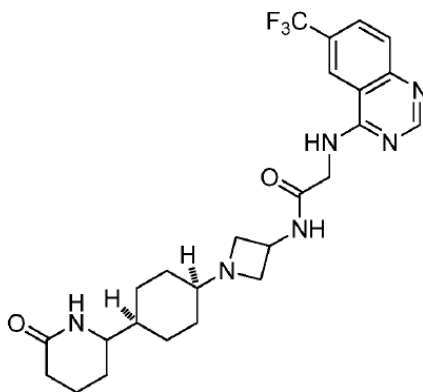


Una solución de 6-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,47 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (359 mg, 0,54 mmol), preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,220 ml, 1,58 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (391 mg, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo los productos, eluyendo primero el isómero cis.

isómero cis:

^1H RMN (MeOD) δ : 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 - 8,05 (m, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 1H), 4,40 - 4,55 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 2H), 3,45 - 3,57 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 2,09 - 2,38 (m, 3H), 1,72 - 1,89 (m, 1H), 1,42 (d, 8H) ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 490,23; encontrado: 491 (M+H).

Ejemplo 13: N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxopiperidin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

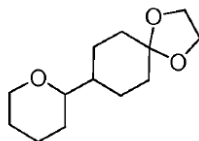


A una solución de N-(1-((1S,4s)-4-((R)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (127 mg, 0,25 mmol), preparada en el Ejemplo 11, y paladio sobre carbono (299 mg, 0,14 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (30 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 504,25; encontrado: 505 (M+H).

Ejemplo 14: N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 8-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

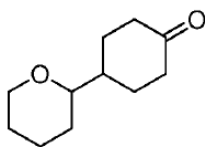
5



10 A una mezcla de 8-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (190 mg, 0,847 mmol), preparado como en el Ejemplo 2 etapa C, y paladio sobre carbono (118 mg, 0,055 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (24 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

15 *Etapa B: 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-ciclohexanona*

20



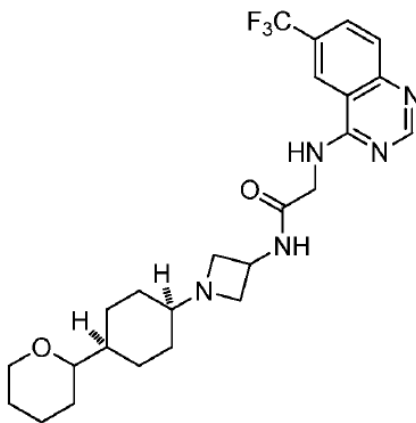
25 Una solución de 8-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (190 mg, 0,84 mmol), preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

30 *Etapa C: N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida*

35

40

45



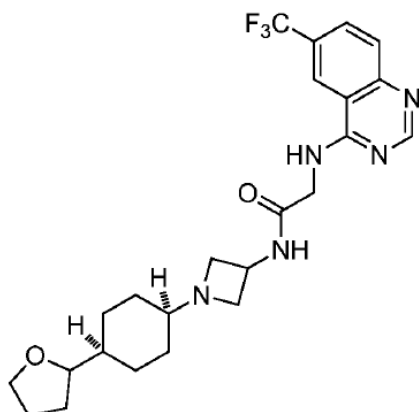
50 Una solución de 4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-ciclohexanona (116 mg, 0,64 mmol), preparada en la etapa anterior, en DCM seco se trató con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (132 mg, 0,198 mmol, preparada en el Ejemplo 1, Etapa G) y TEA (0,080 ml, 0,57 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (149 mg, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El tratamiento y la purificación de la reacción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo los productos, eluyendo primero el isómero cis.

55 *isómero cis:*

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 491,25; encontrado: 492 (M+H).

60 **Ejemplo 15: N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida**

65

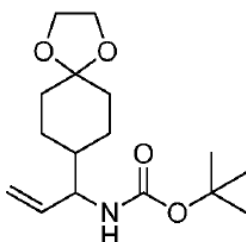


A una solución de N-(1-((1R,4s)-4-((S)-2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (126 mg, 0,265 mmol), preparada en el Ejemplo 10, y paladio sobre carbono (84 mg, 0,04 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (50 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenoó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{24}H_{30}F_3N_5O_2$: 477,24; encontrado: 478 (M+H).

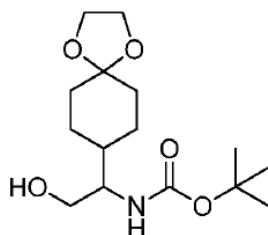
Ejemplo 16: N-(1-((1R,4s)-4-(2-oxooxazolidin-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: (1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)carbamato de terc-butilo



A un matraz que contenía 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-amina (2,12 g, 9,07 mmol, sal de HCl), preparada como se describe en el Ejemplo 12, etapa B, se añadió DCM (60 ml) seguido de trietilamina (3,83 ml, 27,8 mmol) y Boc-anhídrido (2,76 g, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante la noche y, a continuación, se lavó con solución saturada de NH_4Cl . Después de la concentración de la capa orgánica a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar el producto.

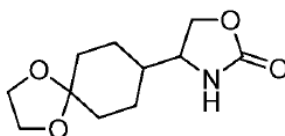
Etapas B: (2-hidroxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etil)carbamato de terc-butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 250 ml, con (1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)carbamato de terc-butilo (5,3 g, 17,8 mmol), preparado en la etapa anterior, y metanol (198 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se burbujeó ozono a través de la solución a una velocidad de 3 l/min durante 1 hora. La mezcla se volvió de color azul pálido después de 30 minutos. Después de 1 hora, se burbujeó aire a través de la solución durante 30 minutos hasta que desapareció el color azul. Se añadió a la mezcla borohidruro sódico (2,7 g, 71,3 mmol) en 4 porciones. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado. Después de la dilución con agua y extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto como un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,89-3,97 (m, 4 H), 3,61-3,78 (m, 2 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 2,06-2,10 (m, 1 H), 1,68-1,84 (m, 4 H), y 1,32-1,64 (m, 13 H).

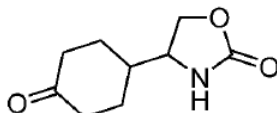
Etapla C: 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxazolidin-2-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 250 ml, con (2-hidroxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etil)carbamato de terc-butilo (1,5 g, 4,98 mmol), preparado en la etapa anterior, y tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió *terc*-butóxido potásico (670 mg, 5,97 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro amónico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto como un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,44-4,49 (m, 1 H), 4,07-4,18 (m, 1 H), 3,87-3,98 (m, 4 H), 3,60-3,68 (m, 1 H), 2,01-2,08 (m, 1 H), y 1,15-1,85 (m, 8 H).

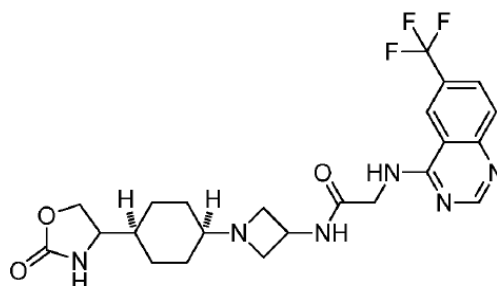
Etapla D: 4-(4-oxociclohexil)oxazolidin-2-ona



Una solución de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxazolidin-2-ona (880 mg, 3,87 mmol) y acetonitrilo (65 ml), preparada en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,47-4,56 (m, 1 H), 4,17-4,23 (m, 1 H), 3,74-3,78 (m, 1 H), 2,07-2,14 (m, 1 H), 1,84-2,04 (m, 4 H), y 1,40-1,57 (m, 4 H).

Etapla E: N-(1-((1R,4S)-4-(2-oxooxazolidin-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida.

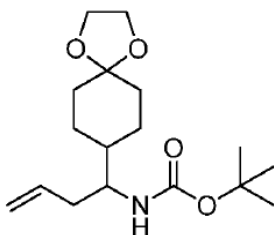


Una solución de 4-(4-oxociclohexil)oxazolidin-2-ona (400 mg, 0,60 mmol), preparada en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (100 mg, 0,56 mmol), preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) se procesó según el procedimiento de aminación reductora para proporcionar el producto.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83-8,94 (m, 2 H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,68-4,83 (m, 1 H), 4,36-4,59 (m, 5 H), 4,10-4,30 (m, 3 H), 3,75-3,90 (m, 1 H), 3,43-3,52 (m, 1 H), 3,28-3,33 (m, 1 H), 1,70-1,85 (m, 3 H), 1,51-1,68 (m, 3 H), y 1,19-1,49 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₇F₃N₆O₃: 492,21; encontrado: 493 (MH⁺).

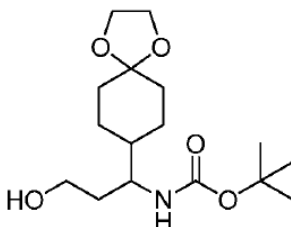
Ejemplo 17: N-(1-((1R,4s)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: (1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)carbamato de terc-butilo



A un matraz que contenía 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-amina (4,7 g, 19,0 mmol, sal de HCl), preparada como se describe en el Ejemplo 11, etapa C, se añadió DCM (126 ml) seguido de trietilamina (7,91 ml, 56,9 mmol) y Boc-anhídrido (4,70 g, 20,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón durante la noche y, a continuación, se lavó con solución saturada de NH₄Cl. Después de la concentración de la capa orgánica a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/DCM al 5%) para proporcionar el producto.

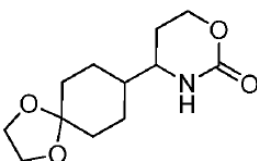
Etapas B: (3-hidroxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)carbamato de terc-butilo



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 250 ml, con (1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)alil)carbamato de terc-butilo (5,8 g, 18,6 mmol) y metanol (207 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se burbujó ozono a través de la solución a una velocidad de 3 l/min durante 1 hora. La mezcla se volvió de color azul pálido después de 30 minutos. Después de 1 hora, se burbujó aire a través de la solución durante 30 minutos hasta que desapareció el color azul. Se añadió a la mezcla borohidruro sódico (2,82 g, 74,5 mmol) en 4 porciones. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado. Después de la dilución con agua y extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar (3-hidroxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)carbamato de terc-butilo (5,1 g, 16,2 mmol) como un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,89-4,10 (m, 4 H), 3,53-3,78 (m, 3 H), 1,94-2,07 (m, 1 H), 1,62-1,91 (m, 6 H), y 1,26-1,61 (m, 13 H).

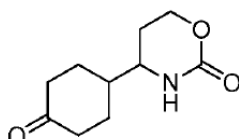
Etapas C: 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,3-oxazinan-2-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 250 ml, con (3-hidroxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)carbamato de terc-butilo (2,11 g, 6,69 mmol) y tetrahidrofurano (134 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió *terc*-butóxido potásico (900 mg, 8,03 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro amónico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,3-oxazinan-2-ona (1,39 g, 5,76 mmol) como un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,28-4,39 (m, 1 H), 4,16-4,24 (m, 1 H), 3,89-4,01 (m, 4 H), 3,26-3,38 (m, 1 H), 1,90-2,12 (m, 2 H), 1,62-1,88 (m, 4 H), y 1,31-1,58 (m, 5 H).

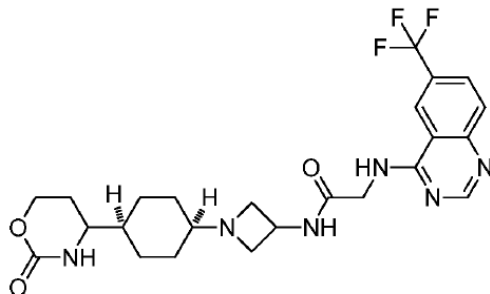
Etapla D: 4-(4-oxociclohexil)-1,3-oxazinan-2-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo, de 250 ml, con 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,3-oxazinan-2-ona (1,39 g, 5,76 mmol) y acetonitrilo (96 ml). Se añadió a la mezcla una solución de HCl concentrado (6,4 ml) en agua (19 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió bicarbonato de amonio acuoso saturado hasta que el pH fue > 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el material objeto como un aceite transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,31-4,42 (m, 1 H), 4,18-4,28 (m, 1 H), 3,39-3,48 (m, 1 H), 2,39-2,48 (m, 1 H), 1,74-2,21 (m, 6 H), y 1,40-1,72 (m, 4 H).

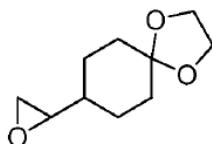
Etapla E: N-(1-((1R,4S)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de 4-(4-oxociclohexil)-1,3-oxazinan-2-ona (372 mg, 0,56 mmol) preparada en la etapa anterior, y N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (100 mg, 0,56 mmol), preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) se procesó según el procedimiento de aminación reductora para proporcionar el producto. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84-8,93 (m, 2 H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,70-4,88 (m, 1 H), 4,36-4,59 (m, 4 H), 4,16-4,30 (m, 3 H), 3,42-3,58 (m, 2 H), 3,29-3,34 (m, 1 H), y 1,09-2,01 (m, 11 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₉F₃N₆O₃: 506,23; encontrado: 507 (MH⁺).

Ejemplo 18: N-(1-((1S,4S)-4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

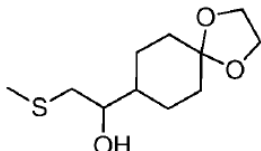
Etapla A: 8-(oxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



A una solución de 8-vinil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (370 mg, 2,20 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 9, Etapa A, en DCM (20 ml) enfriada a 0°C se añadió mCPBA (532 mg, 2,37 mmol, 77%). La mezcla se agitó, calentando a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se concentró a vacío sin calentamiento. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/DCM al 0%-50%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,95 (s, 4H), 2,75 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,37 - 1,59 (m, 4H), 1,14 - 1,25 (m, 1H).

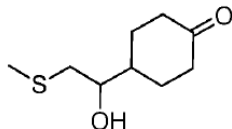
Etapa B: 2-(metiltio)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol



8-(oxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (202 mg, 1,10 mmol), preparado en la etapa anterior, en DCM (20 ml) se disolvió en NMP (20 ml) y se añadió sal sódica de metanotiol (297 mg, 4,24 mmol). La mezcla se agitó, calentando a 80°C en atmósfera de argón durante la noche y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. Después de la extracción con acetato de etilo, las capas orgánicas se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter al 0%-50%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,95 (s, 4H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 13,4, 9,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,85 (m, 3H), 1,30 - 1,62 (m, 5H).

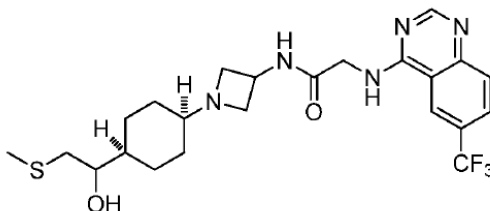
Etapa C: 4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexanona



El 2-(metiltio)-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,47-4,56 (m, 1 H), 4,17-4,23 (m, 1 H), 3,74-3,78 (m, 1 H), 2,07-2,14 (m, 1 H), 1,84-2,04 (m, 4 H), y 1,40-1,57 (m, 4 H).

Etapa D: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

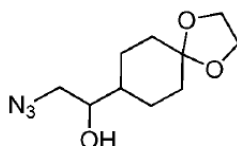


La reacción de 4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexanona, preparada como se ha descrito anteriormente, con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida, preparada como se describe en el Ejemplo 1, Etapa G en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,42 - 8,61 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,55 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,50 - 3,70 (m, 3H), 2,92 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,64 - 2,76 (m, 1H), 2,43 - 2,56 (m, 1H), 2,19 - 2,33 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,30 - 1,68 (m, 8H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₅O₂S: 497,21; encontrado: 498 (MH⁺).

Ejemplo 19: N-(1-((1S,4s)-4-(2-azido-1-hidroxi)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

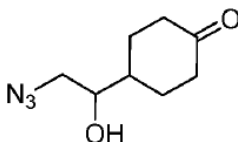
Etapa A: 2-azido-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol



A una solución de 8-(oxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (205 mg, 1,11 mmol), preparado en la etapa anterior, en metanol (5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió azida sódica (361 mg, 5,56 mmol) y cloruro amónico (119 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó, calentando a 80°C en atmósfera de argón durante la noche y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter) para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,87 - 4,01 (m, 4H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 3,27 - 3,38 (m, 1H), 2,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,90 (dt, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 1H), 1,30 - 1,60 (m, 5H).

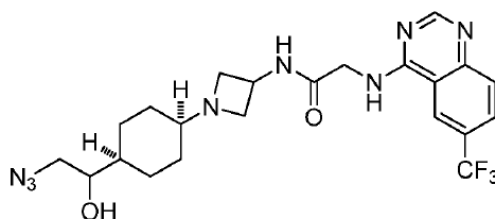
Etapa B: 4-(2-azido-1-hidroxietil)ciclohexanona



El 2-azido-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,65 (br. s., 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,36 - 3,44 (m, 1H), 2,19 - 2,50 (m, 6H), 1,86 - 2,06 (m, 2H), 1,51 - 1,65 (m, 2H).

Etapa C: N-(1-((1S,4s)-4-(2-azido-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

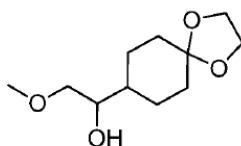


La reacción de 4-(2-azido-1-hidroxietil)ciclohexanona, preparada como se ha descrito anteriormente, con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida, preparada como se describe en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 4,38 - 4,55 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,62 (br. s., 3H), 3,14 - 3,27 (m, 1H), 2,91 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,17 - 2,33 (m, 1H), 1,32 - 1,64 (m, 9H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₂₇F₃N₈O₂: 492,22; encontrado: 493 (MH⁺).

Ejemplo 20: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metoxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

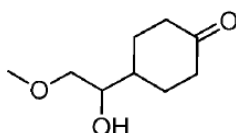
Etapa A: 2-metoxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol



8-(oxiran-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (202 mg, 1,10 mmol), preparado en la etapa anterior, en DCM (20 ml) se disolvió en solución de metóxido sódico (10 ml, 5 mmol, 0,5 M). La mezcla se agitó, calentando a reflujo en atmósfera de argón durante la noche y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Después de adición de solución saturada de cloruro amónico y extracción con acetato de etilo, las capas orgánicas se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter al 0%-50%) para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 3,95 (s, 4H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 13,6, 2,8 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 13,4, 9,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,85 (m, 3H), 1,30 - 1,62 (m, 5H).

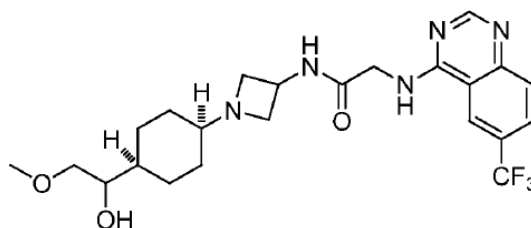
Etapla B: 4-(1-hidroxi-2-metoxietil)ciclohexanona



2-metoxi-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)etanol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 3,34 - 3,44 (m, 4H), 2,20 - 2,50 (m, 6H), 1,83 - 2,04 (m, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 2H).

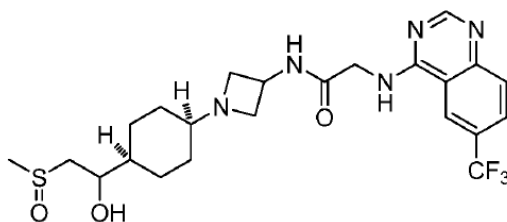
Etapla C: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metoxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxi-2-metoxietil)ciclohexanona, preparada como se ha descrito anteriormente, con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida, preparada como se describe en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, produjo el producto.

^1H RMN (MeOD) δ : 8,59 - 8,64 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 7,79 - 7,93 (m, 1H), 4,36 - 4,59 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,50 - 3,70 (m, 3H), 3,41 - 3,50 (m, 1H), 3,32 - 3,37 (m, 4H), 2,84 - 2,97 (m, 2H), 2,11 - 2,33 (m, 1H), 1,51 (m, 9H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 481,23; encontrado: 482 (MH^+).

Ejemplo 21: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-(metilsulfinil)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

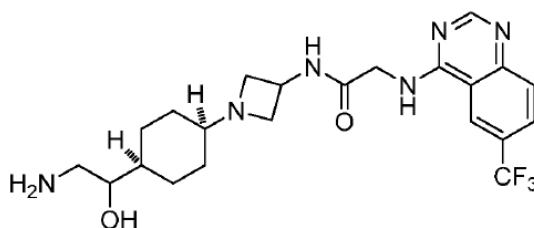


Una solución de N-(1-((1S,4S)-4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (104 mg, 0,209 mmol), preparada en el Ejemplo 18, se disolvió en DCM (20 ml), se enfrió a -10°C y se trató con mCPBA (50 mg, 0,223 mmol). Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío sin calor y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en placa (NH₃ 7N-MeOH/EtOAc al 25%).

¹H RMN (MeOH) δ: 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 1H), 7,80 - 7,89 (m, 1H), 4,40 - 4,56 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,80 - 3,94 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 2,68 (d, J = 15,7 Hz, 3H), 2,29 - 2,45 (m, 1H), 1,37 - 1,70 (m, 9H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₅O₃: 481,23; encontrado: 482 (MH⁺).

Ejemplo 22: N-(1-((1S,4S)-4-(2-oxooxazolidín-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

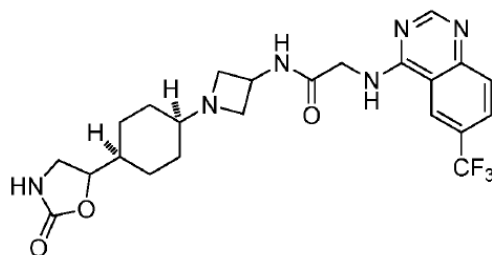
Etap A: N-(1-((1S,4S)-4-(2-amino-1-hidroxi-etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



A una solución de N-(1-((1S,4S)-4-(2-azido-1-hidroxi-etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (152 mg, 0,309 mmol), preparada en el Ejemplo 19, y paladio sobre carbono (370 mg, 0,174 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (20 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,57 - 3,69 (m, 2H), 3,39 (br. s., 1H), 3,31 (dt, J = 3,3, 1,5 Hz, 2H), 2,87 - 2,95 (m, 3H), 2,80 (dd, J = 13,2, 2,9 Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 13,1, 8,7 Hz, 1H), 2,26 (br. s., 1H), 1,24 - 1,69 (m, 10H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₂₉F₃N₆O₂: 466,23; encontrado: 467 (M+H).

Etap B: N-(1-((1S,4S)-4-(2-oxooxazolidín-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-amino((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)acetamida

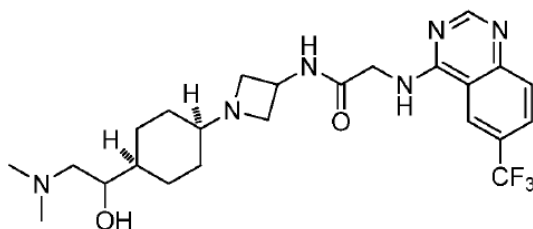


Una solución de N-(1-((1S,4S)-4-(2-amino-1-hidroxi-etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (53 mg, 0,114 mmol), preparada en la etapa A anterior, en THF seco (12 ml) se trató con carbonildiimidazol (32 mg, 0,197) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a

vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH₃ 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-10%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,55 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 3H), 3,25 - 3,37 (m, 2H), 2,92 (br. s., 2H), 2,29 (br. s., 1H), 1,27 - 1,72 (m, 9H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₇F₃N₆O₃: 492,21; encontrado: 493 (M+H).

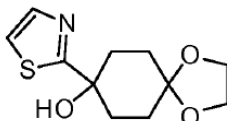
Ejemplo 23: N-(1-((1S,4s)-4-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



Una solución de N-(1-((1S,4s)-4-(2-amino-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (16 mg, 0,0343 mmol), preparada en la etapa A, ejemplo 22, en MeOH (10 ml) se trató con formaldehído (20 mg, 0,246, 37% p/p en agua) y cianoborohidruro sódico (32 mg, 0,509 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH₃ 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-10%) para proporcionar el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₃F₃N₆O₃: 494,26; encontrado: 495 (M+H).

Ejemplo 24: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida

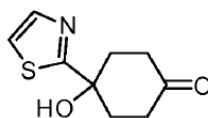
Etapas A: 8-Tiazol-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se echó gota a gota lentamente, n-BuLi (2,5 M en hexanos, 26 ml, 65 mmol) en una solución de tiazol (5,0 g, 59 mmol) en THF (50 ml) a -78°C en 10 minutos. La reacción se agitó durante 20 minutos más a -78°C. Se echó en la reacción, gota a gota lentamente, una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (9,36 g, 60 mmol) en THF (20 ml). Después de la adición, la reacción se agitó durante 2 horas más a -78°C. A continuación, la reacción se interrumpió con solución acuosa y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que a continuación se purificó mediante columna de gel de sílice en un sistema CombiFlash utilizando hexanos y acetato de etilo (de acetato de etilo al 10% a acetato de etilo al 100%) para proporcionar el compuesto del título como sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

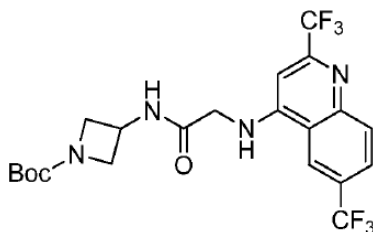
Etapas B: 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 8-tiazol-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol utilizando el procedimiento similar descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,31 (m, 2H).

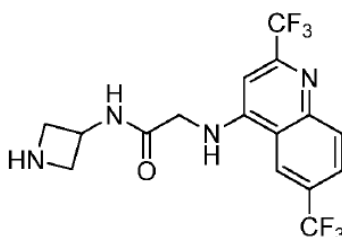
Etapla C: 3-(2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol disponible en el mercado (291 mg, 1,04 mmol) en dioxano seco (5 ml) se trató secuencialmente con TEA (0,36 ml, 2,58 mmol) y PyBrOP (586 mg, 1,26 mmol). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se introdujo una solución de 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (352, 1,54 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E, en dioxano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la concentración a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-5%) para proporcionar el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$: 492,11; encontrado: 493 (M+H).

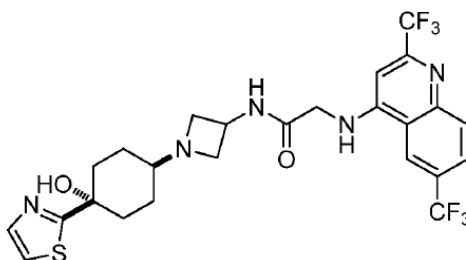
Etapla D: N-(azetidín-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)₄-il-quinolin)amino)acetamida



Una solución de 3-(2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 1,04 mmol) en dioxano seco (5 ml), preparado en la etapa C anterior, se desprotegió como se describe en ejemplo para proporcionar el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 392,11; encontrado: 393 (M+H).

Etapla E: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida



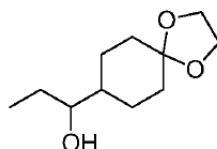
A una suspensión de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como en la Etapa C, 1 eq.) y N-(azetidín-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, sal de bis TFA, 1 eq.) en DCM se añadió TEA (2 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de

bicarbonato sódico y se concentró parcialmente. La extracción con acetato de etilo seguida de concentración de la capa orgánica a vacío produjo un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH₃ 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) para proporcionar el producto como un sólido.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₅F₆N₅O₂S: 573,16; encontrado: 574 (M+H).

Ejemplo 25: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida

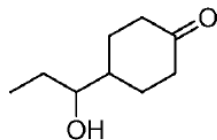
Etapas A: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-1-ol



La reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997 62(16) 5284-5292) con bromuro de etilmagnesio como se describe en el Ejemplo 2, Etapa A, produjo el compuesto del título.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,94 (s, 4H), 3,25 - 3,40 (m, 1H), 1,27 - 1,92 (m, 12H), 0,94 - 1,00 (m, 3H).

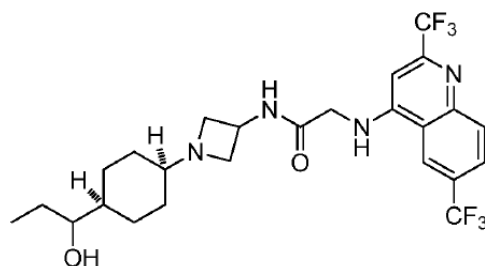
Etapas B: 4-(1-hidroxipropil)ciclohexanona



La desprotección de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-1-ol (preparado como se describe en la etapa A) mediante el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa C, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,37 - 3,57 (m, 1H), 2,27 - 2,55 (m, 4H), 2,18 (ddd, J = 13,0, 6,2, 3,1 Hz, 1H), 1,96 - 2,08 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,40 - 1,73 (m, 6H), 1,00 (t, 3H).

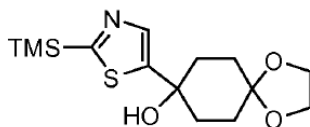
Etapas C: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxipropil)ciclohexanona (preparada como en la Etapa B) con N-(azetidín-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida (preparada en el Ejemplo 24, Etapa D) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H) proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₀F₆N₄O₂: 532,23; encontrado: 533 (M+H).

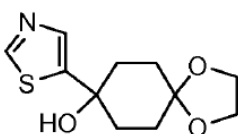
Ejemplo 26: N-(1-((1R,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: 8-(2-Trimetilsilanil-tiazol-5-il)1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 2-trimetilsilanil-tiazol y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol utilizando el procedimiento similar descrito en la etapa A del Ejemplo 24. ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{14}H_{23}NO_3SSi$, 313; encontrado: 314 (M+H).

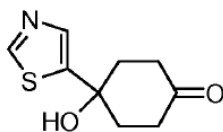
Etapas B: 8-Tiazol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de 8-(2-trimetilsilanil-tiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol seguido de tratamiento con TBAF.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,01 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,69 (m, 2H).

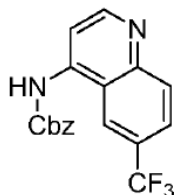
Etapas C: 4-Hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona



Se preparó el compuesto del título como un sólido blanco a partir de la desprotección de 8-tiazol-5-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol utilizando el procedimiento similar descrito en la Etapa C del Ejemplo 1.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

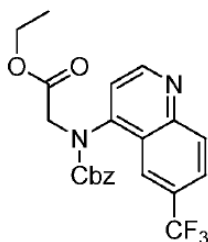
Etapas D: (6-(trifluorometil)quinolin-4-il)carbamato de bencilo



Una mezcla agitada rápidamente de acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado que contenía 6-(trifluorometil)quinolin-4-amina disponible en el mercado (558 mg, 2,63 mmol) se enfrió a $0^\circ C$ y se trató, gota a gota, con cloroformato de bencilo (1,10 ml, 3,29 mmol). Después de agitar durante la noche calentando a temperatura ambiente, se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) produjo el producto.

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 8,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,32 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,37 - 7,54 (m, 5H), 5,33 (s, 2H).

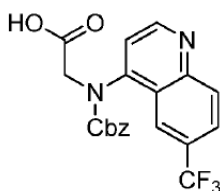
Etapas E: 2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de etilo



Una solución de (6-(trifluorometil)quinolin-4-il)carbamato de bencilo (440 mg, 1,27 mmol, preparado en la Etapa D) en DMF seco (20 ml) se trató con carbonato de cesio (870 mg, 2,67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió, gota a gota, bromoacetato de etilo (0,15 ml, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Después de la concentración a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/DCM al 0%-100%) para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

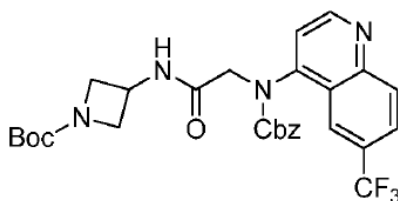
Etapa F: ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acético



Una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de etilo (404 mg, 0,934 mmol, preparado en la etapa E) en MeOH (15 ml) y THF (5 ml) y tratado con una solución de LiOH (112 mg, 4,67 mol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante xx horas, se ajustó el pH a ~5 añadiendo HCl acuoso. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para producir el producto.

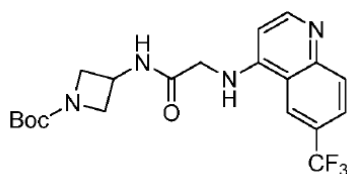
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

Etapa G: 3-(2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acético (306 mg, 0,757 mmol, preparado en la etapa F) y EDCI (217 mg, 1,13 mmol) en DCM (10 ml) se agitó hasta obtener como resultado una solución transparente. Esta solución se añadió a una suspensión de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (156 mg, 0,908 mmol) y HOBt (116 mg, 0,757 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se vertió sobre bicarbonato sódico acuoso saturado, extrayéndose con acetato de etilo. La concentración de la capa orgánica seguida de la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) proporcionó el producto.

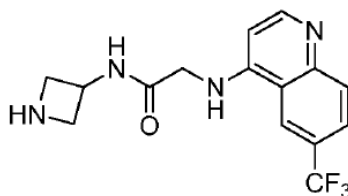
Etapa H: 3-(2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz que contenía 3-(2-(((benciloxi)carbonil)(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (306 mg, 0,309 mmol), preparado en la Etapa G, y paladio sobre carbono (98 mg, 0,092 mmol, 5%, "Degussa, húmedo") se añadió cuidadosamente metanol (40 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 8,51 - 8,61 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 - 8,06 (m, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 6,64 - 6,76 (m, 1H), 6,40 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,62 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,97 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H).

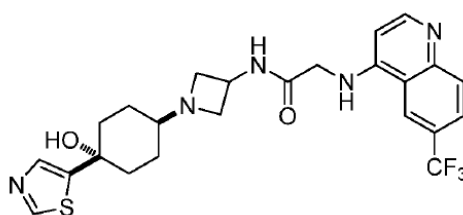
Etapa I: N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida



Se preparó el compuesto del título mediante la desprotección de 3-(2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, preparado en la etapa H, utilizando un procedimiento similar al descrito en la Etapa G del Ejemplo 1.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₁₅H₁₅N₄O, 324,12; encontrado: 325 (M+H).

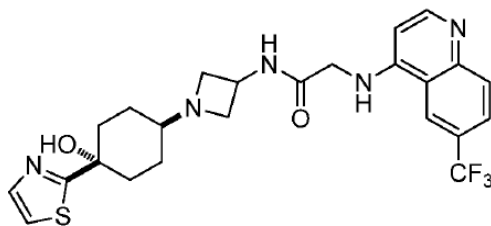
Etapa J: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-5-il-ciclohexanona (preparada como en la Etapa C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en la Etapa I) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₆F₃N₅O₂S: 505,18; encontrado: 506 (M+H).

Ejemplo 27: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida

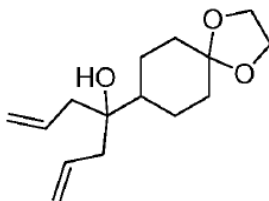


La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 24, Etapa B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 26, Etapa I) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,66 - 8,78 (m, 1H), 8,40 - 8,59 (m, 2H), 7,92 - 8,03 (m, 2H), 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 1H), 6,32 - 6,43 (m, 1H), 4,17 - 4,35 (m, 1H), 3,93 (br. s., 2H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,07 - 2,26 (m, 3H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,42 (br. s., 4H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₆F₃N₅O₂S: 505,18; encontrado: 506 (M+H).

Ejemplo 28: N-(1-((1S,4S)-4-(1-hidroxiciclopent-3-en-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida

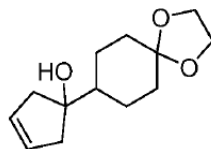
Etapa A: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol



A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (1,12 g, 5,24 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997 62(16), 5284-5292) en THF (10 ml) enfriado a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, bromuro de alilmagnesio (18 ml, 18 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 5,80 - 5,98 (m, 2H), 5,06 - 5,22 (m, 4H), 3,96 (s, 4H), 2,28 - 2,39 (m, 2H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 1,82 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 1,35 - 1,59 (m, 6H).

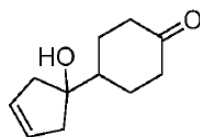
Etapa B: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)ciclopent-3-enol



Se desgasificó una solución de 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol (840 mg, 3,33 mmol), preparado en la etapa anterior, y el catalizador de Grubbs de segunda generación (185 mg, 0,218 mmol) en DCM y se calentó a 40°C en atmósfera de argón durante 4 horas. Después de la extracción con una solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter) para proporcionar el producto.

Etapa C: 4-(1-hidroxiciclopent-3-en-1-il)-ciclohexanona

5

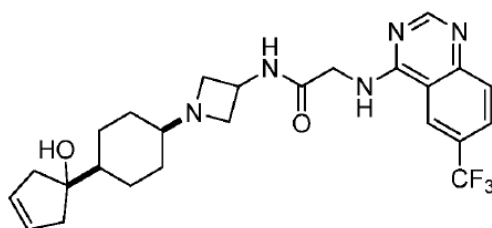


10 Una solución de 8-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

Etapa D: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(1-hidroxiciclopent-3-en-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida

15

20



25

La reacción de 4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-ciclohexanona (preparada como la etapa anterior) con *N*-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

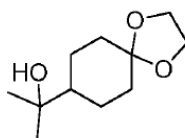
30

Ejemplo 29: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

35

Etapa A: 2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propan-2-ol

40

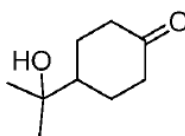


45 A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (0,64 g, 2,99 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997 62(16), 5284-5292) en THF (20 ml) enfriado a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, cloruro de metilmagnesio (4 ml, 12 mmol, 3 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente.

50 Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapa B: 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-ciclohexanona

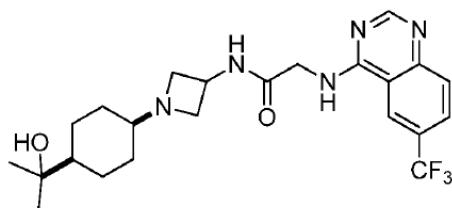
55



60

Una solución de 2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propan-2-ol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

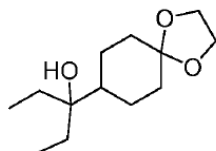
65 Etapa C: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₄O₂: 464,24; encontrado: 465 (M+H).

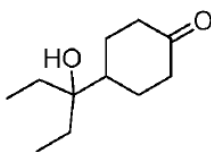
Ejemplo 30: N-(1-((1S,4S)-4-(3-hidroxipentan-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pentan-3-ol



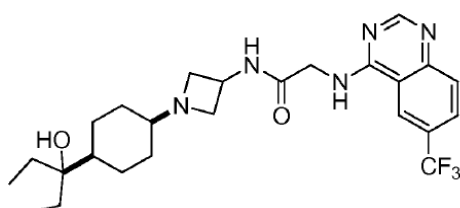
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (0,754 g, 3,52 mmol, preparado como se describe en Pearson *et al.*, en J. Org. Chem. 1997, 62(16), 5284-5292) en THF (20 ml) enfriado a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, cloruro de etilmagnesio (9 ml, 18 mmol, 2 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapa B: 4-(3-hidroxipentan-3-il)-ciclohexanona



Una solución de 2 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pentan-3-ol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

Etapa C: N-(1-((1S,4S)-4-(3-hidroxipentan-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

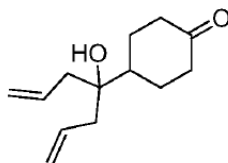


La reacción de 4-(3-hidroxipentan-3-il)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 492,27; encontrado: 493 (M+H).

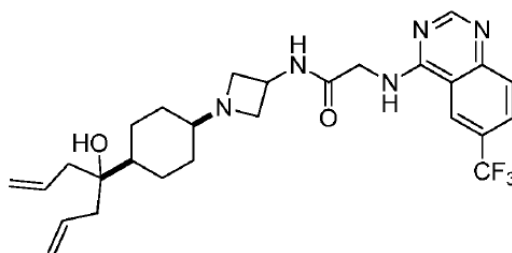
Ejemplo 31: N-(1-((1s,4s)-4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)ciclohexanona



Una solución de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol, preparado en el Ejemplo 28, Etapa A, se desprotegió como se describe en el Ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

Etapa B: N-(1-((1s,4s)-4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

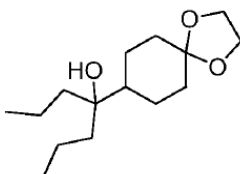


La reacción de 4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 516,27; encontrado: 517 (M+H).

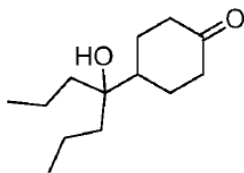
Ejemplo 32: N-(1-((1s,4s)-4-(4-hidroxiheptan-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)heptan-4-ol



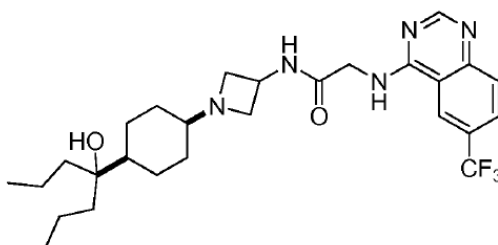
A un matraz que contenía 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)but-3-en-1-ol (390 mg, 1,54 mmol), preparado en el Ejemplo 28, Etapa A, y paladio sobre carbono (244 mg, 0,115 mmol, 5%) se añadió cuidadosamente metanol (25 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

Etapa B: 4-(4-hidroxiheptan-4-il)ciclohexanona



Una solución de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)heptan-4-ol, preparado en el Ejemplo 28, Etapa A, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, Etapa C, para proporcionar el producto.

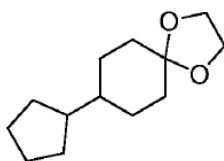
Etapa C: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(4-hidroxiheptan-4-yl)ciclohexil)azetidín-3-yl)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-yl)amino)acetamida



La reacción de 4-(4-hidroxiheptan-4-yl)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con *N*-(azetidín-3-yl)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-yl)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.
ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 520,30; encontrado: 521 ($\text{M}+\text{H}$).

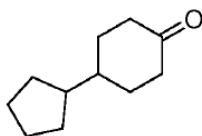
Ejemplo 33: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-ciclopentilciclohexil)azetidín-3-yl)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-yl)amino)acetamida

Etapa A: 8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



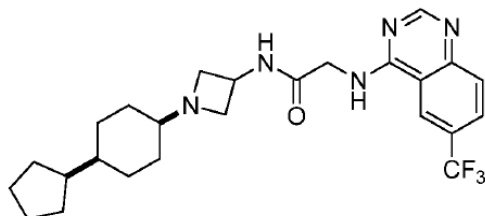
A un matraz que contenía 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)ciclopent-3-enol (218 mg, 0,972 mmol), preparado en el Ejemplo 28, Etapa B, y paladio sobre carbono (157 mg, 0,074 mmol) se añadió cuidadosamente metanol (24 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

Etapa B: 4-ciclopentilciclohexanona



Una solución de 8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

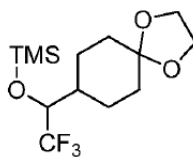
Etapa C: N-(1-((1*S*,4*S*)-4-ciclopentilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-ciclopentilciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.
ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O: 474,26; encontrado: 475 (M+H).

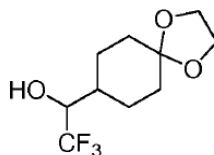
Ejemplo 34: N-(1-((1*R*,4*S*)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etoxi)silano



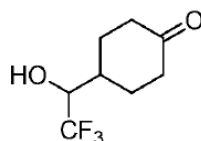
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (1,46 g, 4,88 mmol, preparado como se describe en Pearson, *et al.*, en J. Org. Chem., 1997, 62(16), 5284-5292) enfriado a 0°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, TBAF (0,05 eq.) seguido de trimetil(trifluorometil)silano (0,80 ml, 5,07 mmol, 0,5 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto.

Etapa B: 2,2,2-trifluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etanol



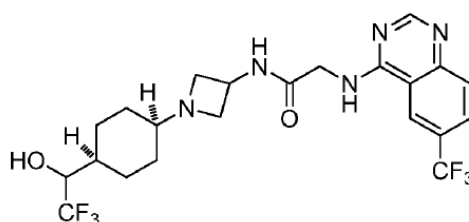
A una solución de trimetil(2,2,2-trifluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)etoxi)silano (792 mg, 2,54 mmol, preparado en la etapa anterior) en THF (10 ml) se añadió, gota a gota, TBAF (2,6 ml, 2,6 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente 2 horas y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptano al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapa C: 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclohexanona



Una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)etanol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

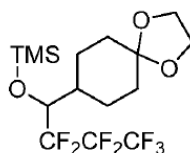
Etapa D: N-(1-((1R,4s)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O: 505,19; encontrado: 506 (M+H).

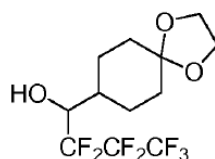
Ejemplo 35: N-(1-((1R,4s)-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-hidroxibutil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: (2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)butoxi)trimetilsilano



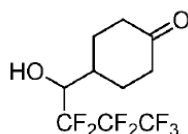
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído (350 mg, 2,06 mmol, preparado como se describe en Pearson, *et al.*, en J. Org. Chem., 1997, 62(16), 5284-5292) enfriado a 0°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, TBAF (0,05 eq.) seguido de trimetil(trifluorometil)silano (0,45 ml, 2,17 mmol, 0,5 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto.

Etapa B: 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)butan-1-ol



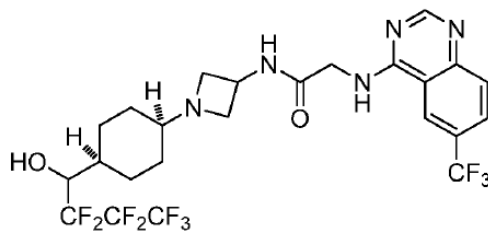
A una solución de trimetil(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)butoxi)trimetilsilano (265 mg, 0,643 mmol, preparado en la etapa anterior) en THF (10 ml) se añadió, gota a gota, TBAF (0,64 ml, 0,64 mmol, 1 M en THF). Después de la adición completa, la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente 2 horas y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/heptano al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapas C: 4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-hidroxibutil)ciclohexanona



Una solución de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)butan-1-ol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

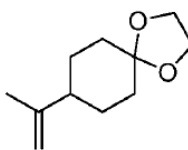
Etapas D: N-(1-((1R,4S)-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-hidroxibutil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-hidroxibutil)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O: 605,18; encontrado: 606 (M+H).

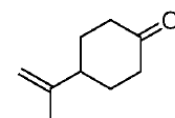
Ejemplo 36: N-(1-((1S,4S)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: 8-(prop-1-en-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



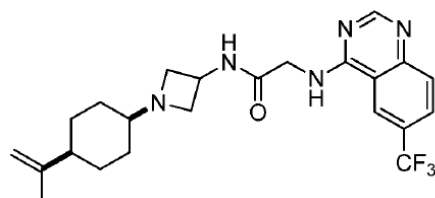
A una solución de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-2-ol (164 mg, 0,82 mmol, preparado en el Ejemplo 29, Etapa A) en THF (10 ml) enfriada a 0°C en atmósfera de argón se añadió reactivo de Burgess (214 mg, 0,87 mmol). Después de la adición completa, la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente 1 hora y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) para proporcionar el producto.

Etapas B: 4-(prop-1-en-2-il)-ciclohexanona



Una solución de 2 8-(prop-1-en-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el Ejemplo 1, Etapa C, para proporcionar el producto.

Etapas C: N-(1-((1s,4s)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

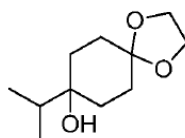


La reacción de 4-(prop-1-en-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 447,22; encontrado: 448 (M+H).

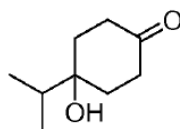
Ejemplo 37: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-isopropilciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: 8-isopropil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



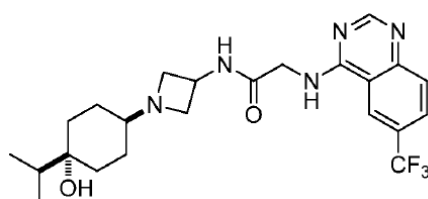
A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona disponible en el mercado (3,00 g, 19,2 mmol, en THF (20 ml) enfriada a -78°C en atmósfera de argón se añadió, gota a gota, cloruro de isopropilmagnesio (10 ml, 20 mmol, 2 M en THF). Después de la adición completa, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Se volvió a enfriar a -78°C y se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter/hexanos al 0%-100%) para proporcionar el producto.

Etapas B: 4-hidroxi-4-isopropilciclohexanona



Una solución de 8-isopropil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

Etapas C: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-isopropilciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

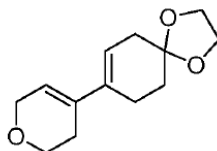


La reacción de 4-hidroxi-4-isopropilciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 464,24; encontrado: 465 (M+H).

Ejemplo 38: N-(1-((1s,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

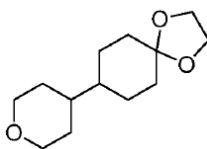
Etapa A: 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno



8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno (preparado como se describe en la sol. int. PCT WO2006064189, 1,57 g, 5,90 mmol), trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo disponible en el mercado (5,23 mmol) y tetrakis (trifenilfosfino)paladio(0) (302 mg, 0,262 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml), se trataron con Na_2CO_3 acuoso 2 M (14 ml, 28 mmol), se burbujearon con argón durante unos minutos, y se calentaron a 100°C en condensador de reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (30 ml), se extrajo tres veces con diclorometano, la capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 7, se extrajo dos veces más con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite de color naranja. Éste se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 5,75 (br. s., 1H), 5,68 - 5,73 (m, 1H), 4,26 (br. s., 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 - 3,90 (m, 2H), 2,38 - 2,50 (m, 3H), 2,25 - 2,34 (m, 2H), 1,86 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

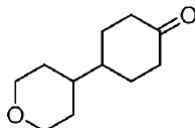
Etapa B: 8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano



A un matraz que contenía 8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-eno (218 mg, 0,972 mmol), preparado en el Ejemplo 28, Etapa B, y paladio sobre carbono (157 mg, 0,074 mmol) se añadió cuidadosamente metanol (24 ml). El matraz de reacción se evacuó, se rellenó con hidrógeno mediante globo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 3,91 - 4,05 (m, 6H), 3,37 (br. s., 2H), 1,70 - 1,84 (m, 3H), 1,46 - 1,68 (m, 4H), 1,21 - 1,44 (m, 6H), 1,13 (br. s., 1H).

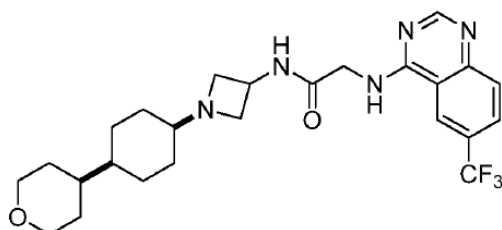
Etapa C: 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-ciclohexanona



Una solución de 8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano, preparado en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el ejemplo 1, etapa C, para proporcionar el producto.

^1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 4,03 (dd, $J = 11,6, 3,3$ Hz, 2H), 3,31 - 3,45 (m, 2H), 2,27 - 2,48 (m, 3H), 2,02 - 2,17 (m, 2H), 1,21 - 1,71 (m, 8H).

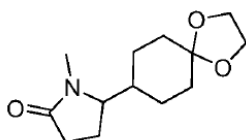
Etapa D: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-isopropilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₂F₃N₅O₂: 491,25; encontrado: 492 (M+H).

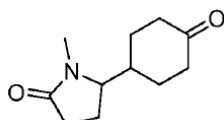
Ejemplo 39: N-(1-((1S,4s)-4-(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 1-metil-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona



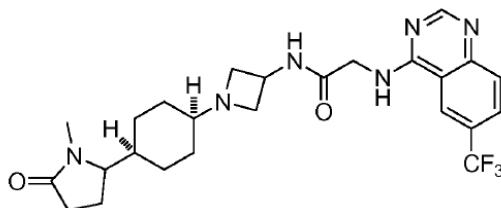
A una suspensión de hidruro sódico (27 mg, 1,07 mmol, 95%) en THF en atmósfera de argón se añadió 5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona (135 mg, 0,60 mmol, preparada en el Ejemplo 12, Etapa E). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,07 ml, 1,12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/DCM al 0%-100%).

Etapa B: 5-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona



Una solución de 1-metil-5-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona, preparada en la etapa anterior, se desprotegió como se describe en el Ejemplo 1, Etapa C, para proporcionar el producto.

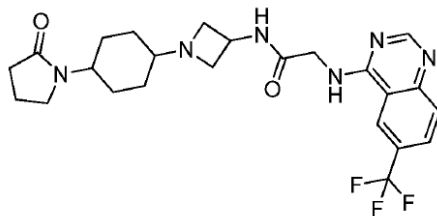
Etapa C: N-(1-((1S,4s)-4-(5-oxopirrolidin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



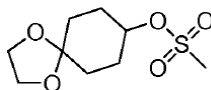
La reacción de 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MeOD) δ : 8,45 - 8,62 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,40 - 4,56 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,46 - 3,73 (m, 3H), 3,31 (br. s., 1H), 2,84 - 2,95 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,23 - 2,47 (m, 3H), 1,90 - 2,07 (m, 2H), 1,74 (br. s., 3H), 1,19 - 1,54 (m, 5H), 0,99 - 1,14 (m, 1H) ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 504,25; encontrado: 505 ($M+H$).

Ejemplo 40: N-(1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

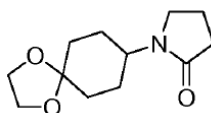


Etapas A: 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetanosulfonato



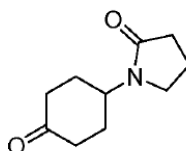
Se recogieron en THF anhidro 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1 g, 6,32 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,48 mmol) y se trataron con cloruro de metanosulfonilo (0,73 ml, 9,48 mmol). Se agitó durante 18 horas. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el producto esperado. Se utilizó sin purificación adicional.

Etapas B: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona



Se trató pirrolidin-2-ona (720 mg, 8,46 mmol) en DMF (5 ml) con NaH (203 mg, 8,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla metanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo (500 mg, 2,12 mmol) de la etapa A anterior, en DMF (3 ml) y se agitó a 130°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl , y se extrajo en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar 55 mg (11,5%) de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona.

Etapas C: 1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona

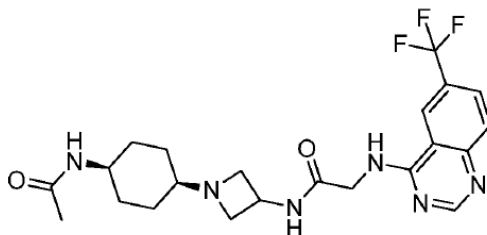


1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)pirrolidin-2-ona (143 mg, 0,64 mmol) de la etapa B anterior, se disolvió en acetonitrilo, se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO_3 saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar 115 mg de 1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona.

Etapas C: N-(1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

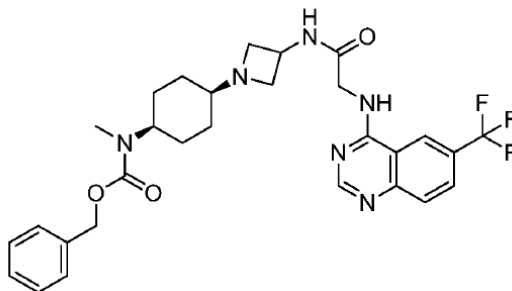
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (100 mg, 0,22 mmol) del ejemplo 1, etapa G, y 1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona (40,5 mg, 0,22 mmol) de la etapa B anterior, triacetoxiborohidruro sódico (138 mg, 0,64 mmol), y se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MeOH y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (nBuOH/NH₄OH acuoso 4:1) y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₉F₃N₆O₂: 490,23; encontrado: 491,23 (M+1).

Ejemplo 41: N-(1-((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

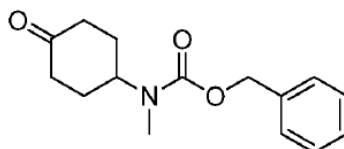


Se recogieron en acetonitrilo N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (100 mg, 0,31 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y N-(4-oxociclohexil)acetamida (47,45 mg, 0,31 mmol, TCI AMERICA Fine Chemical), triacetoxiborohidruro sódico (189 mg, 0,89 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con MeOH y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (nBuOH/NH₄OH acuoso 4:1) y HPLC de fase inversa (CH₃CN de 0% a 30% durante 25 minutos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₂₇F₃N₆O₂: 464,21; encontrado: 465,21 (M+1).

Ejemplo 42: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilmetilo



Etapa A: (4-oxociclohexil)carbamato de bencilmetilo

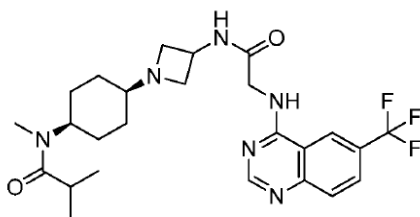


Se trató (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (500 mg, 2,0 mmol) en DMF con hexametildisilazida de litio (2,0 mmol) a temperatura ambiente. Esta solución se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se trató con yodometano (0,25 ml, 4,0 mmol) y se agitó durante 18 horas. El DMF se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

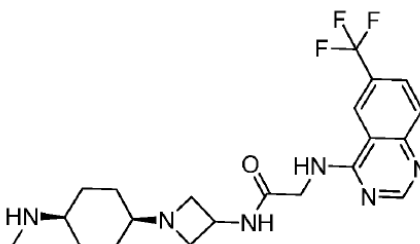
Etapa B: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilmetilo

Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,7 (350 mg, 0,55 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y N-(4-oxociclohexil)acetamida (143,0 mg, 0,55 mmol) de la etapa A, triacetoxiborohidruro sódico (337 mg, 1,59 mmol) y TEA (0,21 ml, 1,5 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₉H₃₃F₃N₆O₃: 570,26; encontrado: 571,26 (M+1).

Ejemplo 43: N-metil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)isobutiramida



Etapa A: N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

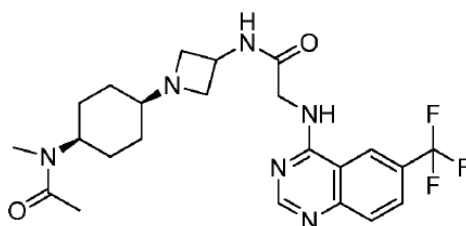


Se disolvió en MeOH ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilmetilo (126 mg, 0,22 mmol) del ejemplo 3, etapa B, y se trató con Pd/C al 5% (220 mg). Esta solución se agitó en atmósfera de H₂ (globo de H₂) durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título como un aceite.

Etapa B: N-metil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)isobutiramida

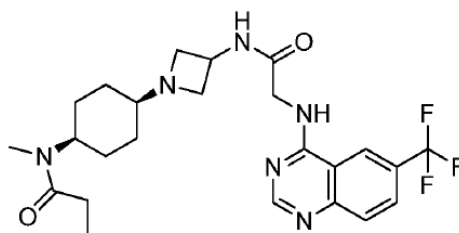
Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (19 mg, 0,04 mmol) de la etapa A anterior en THF se trató con TEA (18 µl, 0,13 mmol) y se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió cloruro de isobutirilo (9,3 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₃F₃N₆O₂: 506,26; encontrado: 507,26 (M+1).

Ejemplo 44: N-metil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)acetamida



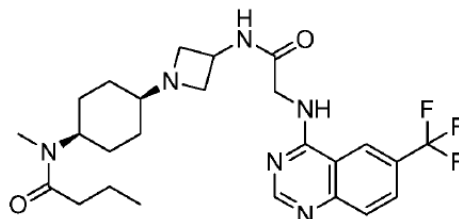
Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (19 mg, 0,04 mmol) del ejemplo 4, etapa A, y anhídrido acético (8,3 µl, 0,09 mmol) se añadió y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉F₃N₆O₂: 478,23; encontrado: 479,23 (M+1).

Ejemplo 45: N-Metil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propionamida



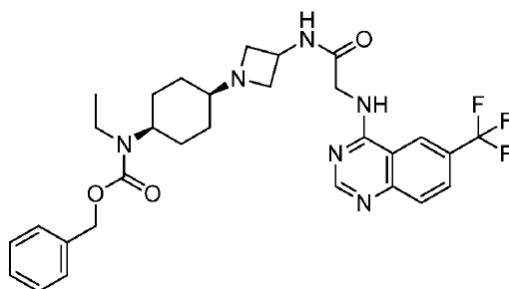
Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (19 mg, 0,04 mmol) del ejemplo 4, etapa A, en THF se trató con TEA (18 µl, 0,13 mmol) y se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió cloruro de propilo (8,8 µl, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₂: 492,25; encontrado: 493,25 (M+1).

Ejemplo 46: N-metil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)butiramida

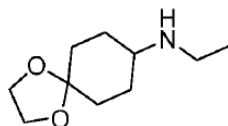


Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (19 mg, 0,04 mmol) del ejemplo 4, etapa A, en THF se trató con TEA (18 µl, 0,13 mmol) y se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió cloruro de butirilo (9 µl, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₃F₃N₆O₂: 506,26; encontrado: 507,26 (M+1).

Ejemplo 47: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de benciltilo

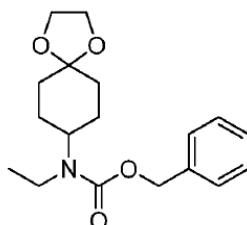


Etapa A: N-etil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina



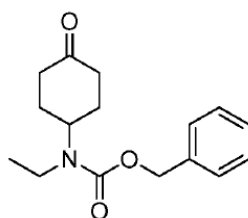
Se recogieron en acetonitrilo 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (2 g, 12,8 mmol) y etilamina (6,4 ml, 12,8 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (8 g, 38 mmol) y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título.

Etapa B: (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)carbamato de benciltilo



Una solución de N-etil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (1,8 g, 9,9 mmol) de la etapa anterior en THF se trató con TEA (1,4, 9,9 mmol) y cloruro de benciloxycarbonilo (1,4 ml, 9,9 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El THF se eliminó a vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO_3 saturado y NaCl saturado. La solución se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa C: (4-oxociclohexil)carbamato de benciltilo



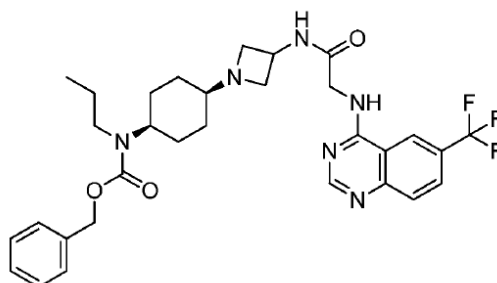
Se disolvió en acetonitrilo (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)carbamato de benciltilo (350 mg, 1,1 mmol), se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío,

se trató con NaHCO_3 saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

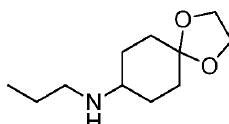
5 Etapa D: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilitilo

Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,7 (350 mg, 0,55 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y (4-oxociclohexil)carbamato de bencilitilo (150,9 mg, 0,55 mmol) de la etapa C, triacetoxiborohidruro sódico (337 mg, 1,59 mmol) y TEA (0,21 ml, 1,5 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 584,27; encontrado: 585,27 (M+1).

Ejemplo 48: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilpropilo

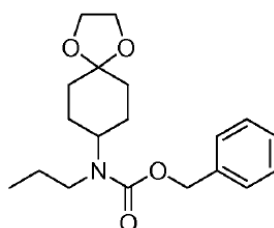


Etapa A: N-propil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina



Se recogieron en acetonitrilo 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (2 g, 12,8 mmol) y propilamina (1,05 ml, 12,8 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (8 g, 38 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título.

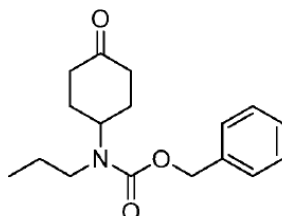
Etapa B: (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)carbamato de bencilpropilo



Se trató una solución de N-propil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-amina (2,97 g, 14,9 mmol) de la etapa A anterior en THF, con TEA (2,1, 14,9 mmol) y cloruro de benciloxicarbonilo (2,1 ml, 14,9 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El THF se eliminó a vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con

ácido cítrico al 10%, NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapas C: (4-oxociclohexil)(propil)carbamato de bencilo

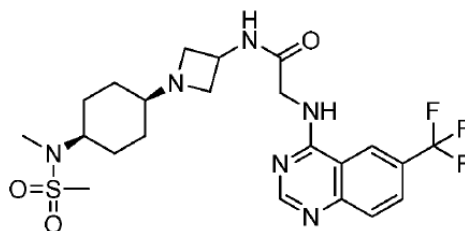


Se disolvió en acetonitrilo (1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)carbamato de bencilpropilo (350 mg, 1,1 mmol), se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO₃ saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

Etapas D: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilpropilo

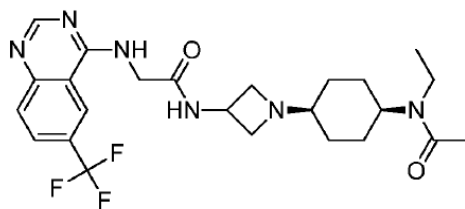
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,7 (350 mg, 0,55 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y (4-oxociclohexil)(propil)carbamato de bencilo (158,5 mg, 0,55 mmol) de la etapa C, triacetoxiborohidruro sódico (337 mg, 1,59 mmol) y TEA (0,21 ml, 1,5 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₃₁H₃₇F₃N₆O₃: 598,29; encontrado: 599,29 (M+1).

Ejemplo 49: N-(1-((1s,4s)-4-(N-metilmetsulfonamido)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



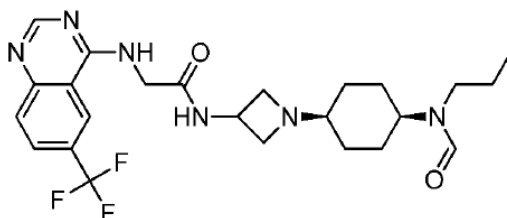
Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(metilamino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (19 mg, 0,04 mmol) del ejemplo 4, etapa A, en THF se trató con TEA (18 µl, 0,13 mmol) y se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,3 µl, 0,08 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₂₉F₃N₆O₃S: 514,20; encontrado: 515,20 (M+1).

Ejemplo 50: N-etil-N-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)acetamida



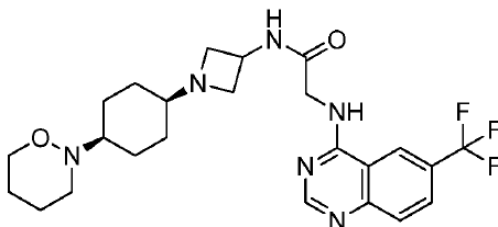
Una solución de N-(1-((1s,4s)-4-(etilamino)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (32 mg, 0,07 mmol) en THF se trató con piridina (11,4 µl, 0,14 mmol) y se enfrió a -10°C. A esta solución se añadió anhídrido acético (13,4 µl, 0,14 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa de acetato de etilo se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₂: 492,25; encontrado: 493,25 (M+1).

Ejemplo 51: N-(1-((1s,4s)-4-(N-propilformamido)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

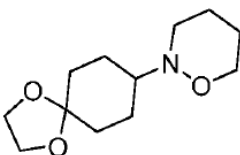


A una solución de anhídrido acético (30,5 µl, 0,32 mmol) en DCM se añadió ácido fórmico (12,3 µl, 0,32 mmol) y piridina (26 µl, 0,32 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A ésta, se añadió una solución en DCM de N-(1-((1s,4s)-4-(propilamino)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (30 mg, 0,06 mmol) y TEA (36 µl, 0,26 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El DCM se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante CCF preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₂: 492,25; encontrado: 493,25 (M+1).

Ejemplo 52: N-(1-((1s,4s)-4-(1,2-oxazinan-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

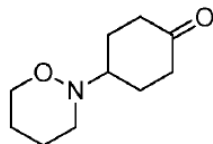


Etapas A: 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,2-oxazinano



Se recogieron en acetonitrilo 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (358,5 mg, 2,3 mmol), y 1,2-oxazinano (200 mg, 2,3 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (1,46 g, 6,9 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con $\text{EtOAc}/i\text{PrOH}$ (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapas B: 4-(1,2-oxazinan-2-il)-ciclohexanona



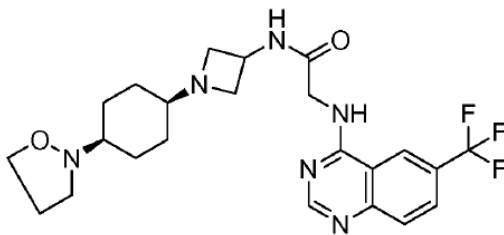
Se disolvió en acetonitrilo 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-1,2-oxazinano (350 mg, 1,54 mmol) de la etapa A anterior, se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO_3 saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con $\text{EtOAc}/i\text{PrOH}$ 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

Etapas C: ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)carbamato de benciletilo

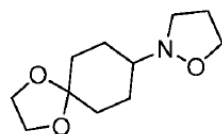
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,18 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 4-(1,2-oxazinan-2-il)ciclohexanona (33 mg, 0,18 mmol) de la etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmol) y TEA (50 μl , 0,36 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con $\text{EtOAc}/i\text{PrOH}$ (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM . Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 492,25; encontrado: 493,25 ($M+1$).

^1H RMN (MeOD) δ : 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 - 7,54 (m, 2H), 4,03 - 4,15 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,68 (dd, $J = 8,3, 4,9$ Hz, 2H), 2,11 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,76 - 1,90 (m, 1H), 1,43 (br. s., 1H), 1,35 (quin, $J = 5,7$ Hz, 3H), 0,95 - 1,20 (m, 9H).

Ejemplo 53: N-(1-((1s,4s)-4-(isoxazolidin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



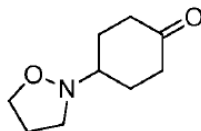
Etapas A: 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)isoxazolidina



Se recogieron en acetonitrilo 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (358,5 mg, 2,3 mmol) e isoxazolidina (168 mg, 2,3 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (1,46 g, 6,9 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se

extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapas B: 4-(isoxazolidin-2-il)ciclohexanona

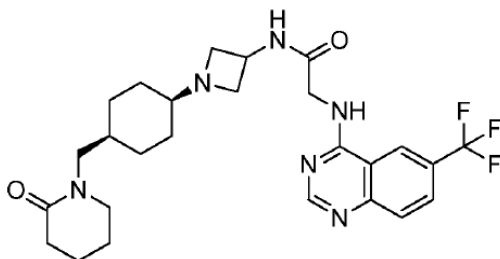


Se disolvió en acetonitrilo 2-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)isoxazolidina (350 mg, 1,64 mmol) de la etapa A anterior, se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO₃ saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

Etapas C: N-(1-((1s,4s)-4-(isoxazolidin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida

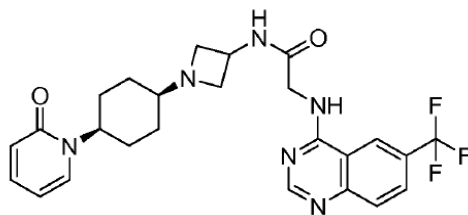
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,18 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 4-(isoxazolidin-2-il)ciclohexanona (111 mg, 0,52 mmol) de la etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmol) y TEA (50 µl, 0,36 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉F₃N₆O₂: 478,23; encontrado: 479,23 (M+1).

Ejemplo 54: N-(1-((1s,4s)-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida

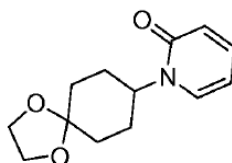


Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (80 mg, 0,15 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 1-((4-oxociclohexil)metil)piperidin-2-ona (30,3 mg, 0,15 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (88,8 mg, 0,42 mmol) y TEA (40 µl, 0,29 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₃F₃N₆O₂: 518,26; encontrado: 519,26 (M+1).

Ejemplo 55: N-(1-((1s,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida

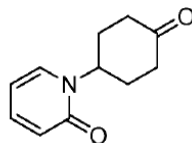


Etapa A: 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)-piridin-2(1H)-ona



Una solución de metanosulfonato de 4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo (497 mg, 2 mmol) del ejemplo 1, etapa A y piridin-2(1H)-ona (200 mg, 2 mmol) en DMF se trató con Cs_2CO_3 (1 g, 3 mmol) y se calentó a 80°C durante 18 horas. El DMF se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa B: 1-(4-oxociclohexil)piridin-2(1H)-ona



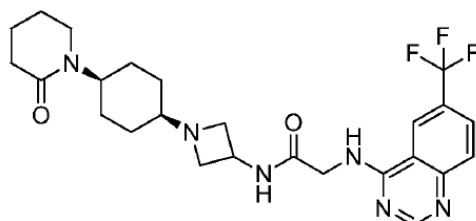
Se disolvió en acetonitrilo 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,64 mmol) de la etapa A anterior, se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO_3 saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

Etapa C: N-(1-((1s,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,18 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 1-(4-oxociclohexil)piridin-2(1H)-ona (34,6 mg, 0,18 mmol) de la etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmol) y TEA (50 μl , 0,36 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 500,21; encontrado: 501,21 (M+1).

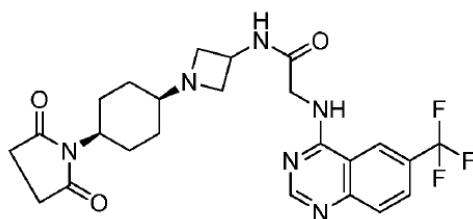
^1H RMN (MeOH) δ : 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,9, 6,7, 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,43 (td, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 4,85 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 - 3,80 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,48 (br. s., 1H), 1,83 - 1,95 (m, 4H), 1,52 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 56: N-(1-((1s,4s)-4-(2-oxopiperidin-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

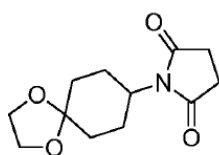


Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,18 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 1-(4-oxociclohexil)piperidín-2-ona (35 mg, 0,18 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (111 mg, 0,52 mmol) y TEA (50 μ l, 0,36 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO_3 , se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 504,25; encontrado: 505,25 ($M+1$).

Ejemplo 57: N-(1-((1s,4s)-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

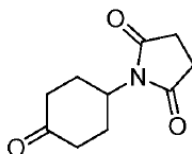


Etapa A: 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)pirrolidina-2,5-diona



Se trató una solución de pirrolidina-2,5-diona (210 mg, 2 mmol) en DMF con hexametildisilazida sódica (1,5 eq.), se agitó durante 30 minutos y se trató con metanosulfonato de 4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo (250 mg, 1 mmol) del ejemplo 1, etapa A, y se calentó a 80°C durante 18 horas. El DMF se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa B: 1-(4-oxociclohexil)pirrolidina-2,5-diona



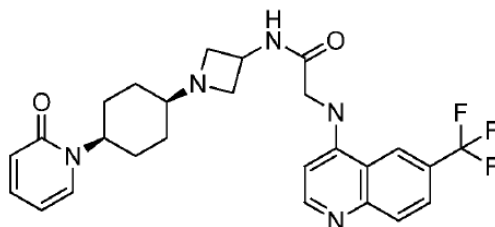
Se disolvió en acetonitrilo 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)pirrolidina-2,5-diona (60 mg, 0,25 mmol) de la etapa A anterior, se trató con HCl 6N y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trató con NaHCO_3 saturado a pH 6. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se trató

con NaCl saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc/iPrOH 4:1 (x4). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título.

Etapa C: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)-quinazolin-4-il)amino)acetamida

Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de *N*-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (139 mg, 0,25 mmol), del ejemplo 1, etapa G, y 1-(4-oxociclohexil)pirrolidina-2,5-diona (49 mg, 0,25 mmol) de la etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (154 mg, 0,73 mmol) y TEA (70 μ l, 0,5 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₇F₃N₆O₃: 504,21; encontrado: 505,21 (M+1).

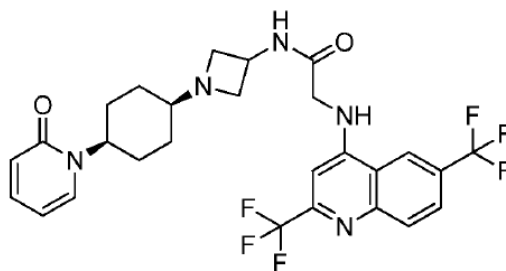
Ejemplo 58: *N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida



Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de *N*-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,18 mmol) del ejemplo 26, etapa I, y 1-(4-oxociclohexil)piridin-2(1H)-ona (34,6 mg, 0,18 mmol) del ejemplo 16, etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (142 mg, 0,67 mmol) y TEA (50 μ l, 0,36 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₈F₃N₅O₂: 499,22; encontrado: 500,22 (M+1).

¹H RMN (MeOD) δ : 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 1H), 6,47 - 6,58 (m, 2H), 6,43 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,79 - 4,86 (m, 1H), 4,55 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (br. s., 1H), 1,80 - 1,93 (m, 4H), 1,51 - 1,66 (m, 4H).

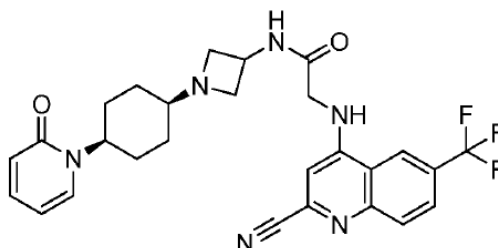
Ejemplo 59: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-*N*-(1-((1*s*,4*s*)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida



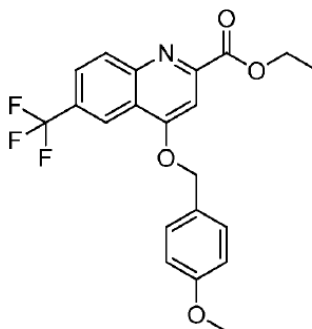
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de *N*-(azetidin-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (100 mg, 0,16 mmol) del ejemplo 24, etapa D, y 1-(4-oxociclohexil)piridin-2(1H)-ona (31 mg, 0,16 mmol) del ejemplo 16, etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (126 mg, 0,60 mmol) y TEA (45 μ l, 0,32 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con

NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₇H₂₇F₆N₅O₂: 567,21; encontrado: 568,21 (M+1).

Ejemplo 60: 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1s,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida

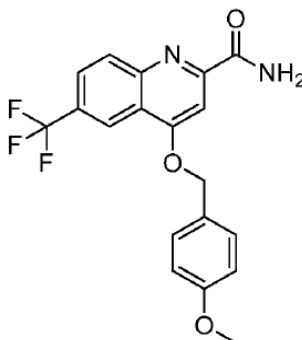


Etapas A: 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxilato de etilo



Una solución en acetonitrilo de acetato de 4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxilato de etilo (50 g, 175 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (33 ml, 245 mmol), se trató con Cs₂CO₃ (80 g, 245 mmol) y se calentó a 70°C durante 18 horas. Las sales se eliminaron mediante filtración y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El sólido resultante se recrystalizó a partir de EtOAc/Hex para dar el compuesto del título.

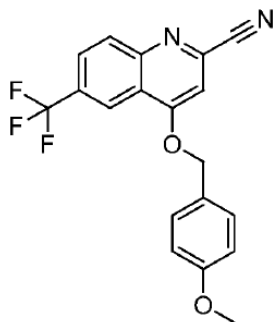
Etapas B: 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida



Una solución metanólica de 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxilato de etilo (53 g, 131 mmol) de la etapa A anterior, se enfrió en un baño de hielo y se saturó con amoníaco mediante burbujeo en

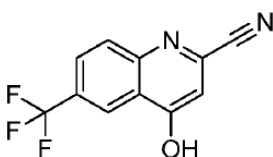
amoniaco. El matraz se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado blanco que se formó se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de MeOH y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

5 *Etapa C: 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo*



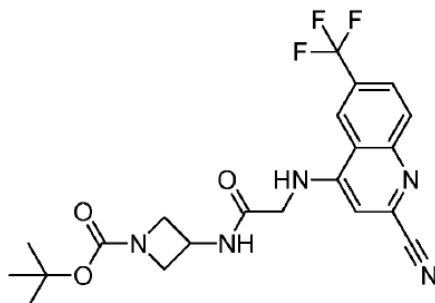
Una solución de 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida (9 g, 24 mmol) de la etapa B anterior, y TEA (10 ml, 72 mmol) se trató con anhídrido trifluoroacético (4,35 ml, 31,3 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas (la terminación de la reacción se controló mediante LCMS). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante recristalización a partir de EtOAc/Hex para dar el compuesto del título.

30 *Etapa D: 4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo*



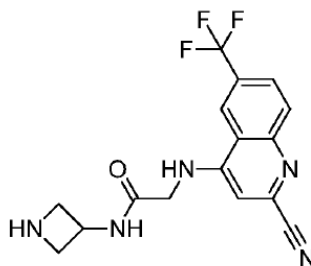
Se agitó, durante 2 horas, una solución de 4-((4-metoxibencil)oxi)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo (5 g, 14 mmol) de la etapa C anterior, en 15 ml de DCM y 45 ml de TFA. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se evaporó a partir de tolueno, dos veces. El residuo se secó a alto vacío. El sólido amarillo resultante se trituró con tolueno caliente, se filtró y se lavó con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

45 *Etapa E: 3-(2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo*



A una solución de 4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo (2 g, 8,4 mmol) de la etapa D anterior, en dioxano seco, se añadió TEA (2,9 ml, 21 mmol) y PyBroP (4,75 g, 10 mmol) y se agitó a 50°C durante 2 horas. A esta solución se añadió 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 12,45 mmol) del ejemplo 1, etapa E, y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc. El acetato de etilo se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexano del 0% al 80%) para dar el compuesto del título.

Etapa F: N-(azetidin-3-il)-2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida



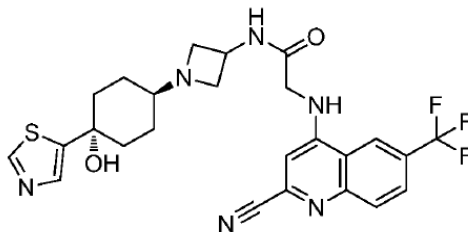
Una solución de 3-(2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,35 g, 7,45 mmol) de la etapa E anterior, en DCM (50 ml) se trató con tioanisol (0,25 ml, 2 mmol) y se agitó durante 10 minutos y, a continuación, se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (50 ml). La solución opaca resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (200 ml). Se formó un precipitado. Esta mezcla se enfrió en el frigorífico y se decantó el disolvente (el sólido se pega al matraz). El sólido se secó a alto vacío y se recristalizó a partir de iPrOH para dar el compuesto del título.

Etapa G: 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1s,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida

Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (223 mg, 0,39 mmol) de la etapa F anterior, y 1-(4-oxociclohexil)piridin-2(1H)-ona (74 mg, 0,39 mmol) del ejemplo 16, etapa B, triacetoxiborohidruro sódico (303 mg, 1,43 mmol) y TEA (107 µl, 0,77 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₇H₂₇F₃N₆O₂: 524,21; encontrado: 525,21 (M+1).

¹H RMN (MeOD) δ: 8,66 (s, 1H), 7,97 - 8,10 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 - 6,50 (m, 1H), 4,71 - 4,81 (m, 1H), 4,47 - 4,62 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,62 (br. s., 1H), 1,92 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 1,82 (br. s., 4H).

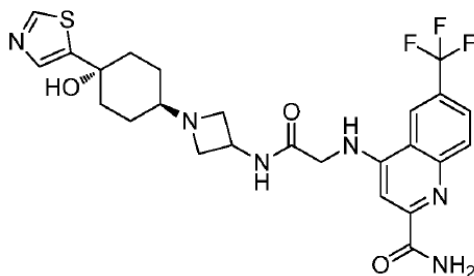
Ejemplo 61: sal de citrato de 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida



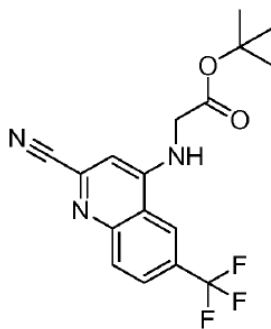
Se recogieron en acetonitrilo sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida 2,0 (223 mg, 0,39 mmol) del ejemplo 21, etapa F, y 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (76 mg, 0,39 mmol) del ejemplo 26, etapa C, triacetoxiborohidruro sódico (303 mg, 1,43 mmol) y TEA (107 µl, 0,77 mmol), y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se basificó con NaHO₃, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc/iPrOH (4:1) cuatro veces. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante CCF preparativa en gel de sílice. La banda de sílice se raspó de la placa, se extrajo con MeOH al 20% en DCM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se transfirió a un vial de centelleo y se evaporó a vacío. El residuo se secó a vacío y se recogió en MeOH al 10% en DCM y se filtró a través de un filtro de 0,45 micras y se evaporó para dar el compuesto del título. Éste se disolvió en MeOH y se trató con 1 equivalente de ácido cítrico (solución de citrato 0,5 M) y se evaporó para dar la sal de citrato. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₅F₃N₆O₂S: 530,17; encontrado: 531,17 (M+1).

¹H RMN (MeOD) δ: 8,93 (s, 1H), 8,65 (br. s., 1H), 7,92 - 8,08 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,36 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 2,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,80 - 1,95 (m, 3H), 1,54 (br. s., 2H).

Ejemplo 62: 4-((2-((1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida

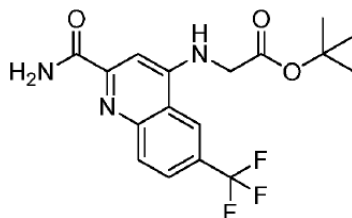


Etapas A: 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de terc-butilo



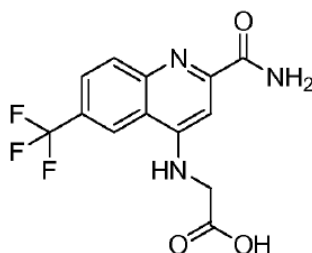
A una solución de 4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo (2 g, 8,4 mmol) del ejemplo 21, etapa D, en dioxano seco, se añadió TEA (2,9 ml, 21 mmol) y PyBroP (4,75 g, 10 mmol) y se agitó a 50°C durante 2 horas. A esta solución se añadió 2-aminoacetato de terc-butilo (1,3 g, 10,1 mmol) y se agitó a 30°C durante 24 horas. La solución se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc. El acetato de etilo se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en hexano del 0% al 80%) para dar el compuesto del título.

Etapas B: 2-((2-carbamoi-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de terc-butilo



Una solución de 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de terc-butilo (329 mg, 0,94 mmol) de la etapa A anterior, en EtOH (3 ml) agua (600 ul) y THF (5 ml) se añadió hidrido(ácido dimetilfosfonoso-kp)[hidrógeno bis (dimetilfosfinito-kp)]platino(II) (80 mg, 0,18 mmol) y se agitó a 75°C durante 3 horas. La mezcla se filtró para eliminar el sólido blanco que se había formado y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapas C: ácido 2-((2-carbamoi-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acético

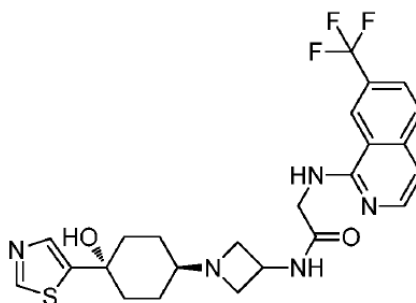


Una solución de 2-((2-carbamoyl-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetato de terc-butilo (200 mg, 0,54 mmol) de la etapa B anterior, en DCM (5 ml) se trató con tioanisol (0,05 ml) y se agitó durante 10 minutos y, a continuación, se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (5 ml). La solución opaca resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (200 ml). Se formó un precipitado. El sólido se secó a alto vacío para dar el compuesto del título.

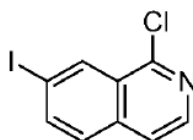
Etapa D: 4-((2-((1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida

Se enfrió en un baño de hielo una solución de ácido 2-((2-carbamoyl-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acético (125 mg, 0,4 mmol), de la etapa C anterior, (1r,4r)-4-(3-aminoazetidín-1-il)-1-(tiazol-5-il)ciclohexanol (162 mg, 0,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (59 mg, 0,44 mmol), y TEA (0,17 ml, 1,2 mmol) en THF y se trató con clorhidrato de ((3-(dimetilamino)propil)etil carbodiimida (77 mg, 0,4 mmol). Esta solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El THF se eliminó a vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc/iPrOH (4:1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante CCF preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): calculado para C₂₅H₂₇F₃N₆O₃S: 548,18; encontrado: 549,18 (M+1).

Ejemplo 63: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida



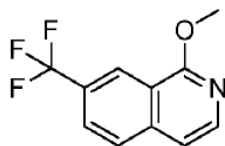
Etapa A: 1-Cloro-7-yodoisoquinolina



A una solución agitada de 7-bromo-1-cloroisoquinolina (15 g, 62 mmol) en THF a -78°C, se añadió n-BuLi (123,7 mmol). La solución resultante se agitó durante 15 minutos y, se añadió lentamente mediante una jeringa I₂ (31,4 mg, 123,7 mmol) en THF durante un período de 5 minutos. A continuación, se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2x). La capa orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título.

Etapa B: 1-Metoxi-7-(trifluorometil)isoquinolina

5



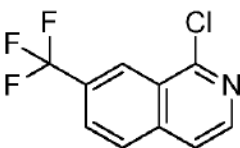
10

A una solución de 1-cloro-7-yodoisoquinolina (9,2 g, 32 mmol) de la etapa A anterior, en DMF, se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (8,6 mg, 66 mmol) y Cu (2,2 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, que se lavó con DMF (2 x 25 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexano al 40% de) para dar el compuesto del título.

15

Etapa C: 1-Cloro-7-(trifluorometil)isoquinolina

20



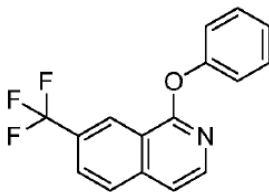
25

Una solución de 1-Metoxi-7-(trifluorometil)isoquinolina (50 mg, 0,22 mmol) de la etapa B anterior en oxicloruro de fósforo (1 ml) se calentó a 150°C durante 18 horas. El oxicloruro de fósforo se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

30

Etapa D: 1-Fenoxi-7-(trifluorometil)isoquinolina

35



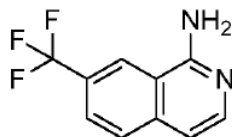
40

Se calentó una mezcla de 1-cloro-7-(trifluorometil)isoquinolina (1,5 g, 6,5 mmol), de la etapa C anterior, KOH (0,73 g, 13 mmol) y fenol (6,1 g, 65 mmol) a 100°C durante 72 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se recogió en Et₂O y se extrajo con NaOH 4N (x3). La fracción orgánica se lavó con agua, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título.

45

Etapa E: 7-(trifluorometil)isoquinolin-1-amina

50



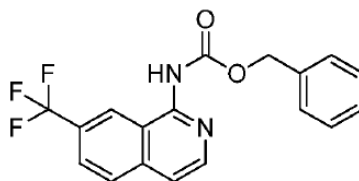
55

Una mezcla de 1-fenoxi-7-(trifluorometil)isoquinolina (670 mg, 2,3 mmol), de la etapa D anterior, y acetato de amonio (1,8 g, 23 mmol) se calentó a 160°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en agua. Se añadió hidróxido sódico (solución 1N) hasta que la solución fue básica y se extrajo con EtOAc (x4). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío para dar el compuesto del título.

60

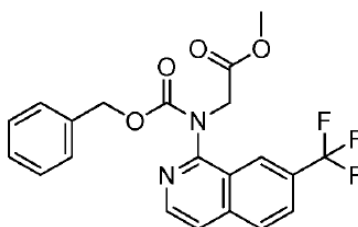
Etapa F: (7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)carbamato de bencilo

65



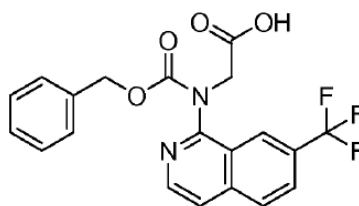
Una solución de 7-(trifluorometil)isoquinolin-1-amina (410 mg, 1,9 mmol), de la etapa E anterior, y cloroformiato de bencilo (0,33 ml, 2,3 mmol) en DCM se trató con N-metilmorfolina (0,23 ml, 2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El DCM se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa G: 2-(((benciloxi)carbonil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetato de metilo



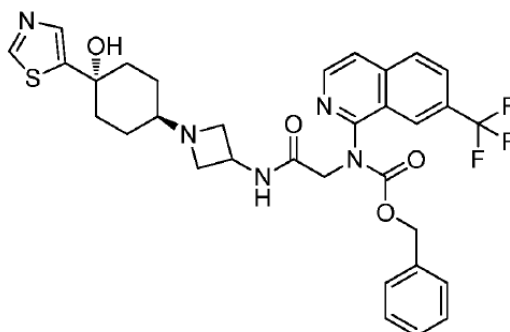
Una solución de 7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)carbamato de bencilo (212 mg, 0,61 mmol), de la etapa F anterior, en DMF (5 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaH (27 mg, 0,67 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se trató con bromoacetato de metilo (64 µl, 0,67 mmol). Esta solución se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y el DMF se eliminó a vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua, NaCl saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Etapa H: ácido 2-(((Benciloxi)carbonil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acético



Una solución metanólica de 2-(((benciloxi)carbonil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetato de metilo (241 mg, 0,58 mmol) de la etapa G anterior, se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de NaOH 1N (2,88 ml, 2,88 mmol). La solución se agitó durante 4 horas (controlada con TLC para determinar la terminación), el MeOH se evaporó a vacío (sin calor), y el residuo se trató con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título.

Etapa I: (2-((1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)amino)-2-oxoetil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)carbamato de bencilo



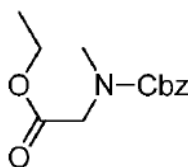
Una solución de ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acético (88 mg, 0,22 mmol), de la etapa H anterior, (1*r*,4*r*)-4-(3-aminoazetidin-1-il)-1-(tiazol-5-il)ciclohexanol (130 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,19 ml, 1,1 mmol) en THF, se enfrió en un baño de hielo y se trató con clorhidrato de ((3-(dimetilamino)propil)etil carbodiimida (42 mg, 0,22 mmol). Esta solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El THF se eliminó a vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc/iPrOH (4:1). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante CCF preparativa para dar el compuesto del título.

Etapa J: *N*-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida

Una solución de (2-((1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)carbamato de bencilo (40 mg, 0,06 mmol), de la etapa I anterior, en MeOH se trató con Pd/C al 5% (100 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MeOH se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante CCF preparativa para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₆F₃N₅O₂S: 505,18; encontrado: 506,18 (M+1).

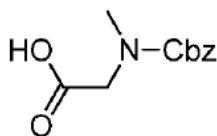
Ejemplo 64: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(metil(6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetato de etilo



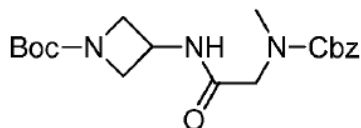
Una mezcla agitada rápidamente de acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado que contenía 2-(metilamino)acetato de 2 etilo disponible en el mercado (1,91 g, 12,4 mmol, sal de HCl) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con cloroformiato de bencilo (4,10 ml, 12,3 mmol). Después de agitar durante la noche calentando a temperatura ambiente, se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM) produjo el producto.

Etapa B: ácido 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acético



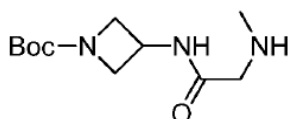
Una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetato de etilo (2,66 mg, 10,6 mmol, preparado en la etapa anterior) en MeOH (24 ml) y THF (5 ml) y se trató con una solución de LiOH (12 ml, 54 mmol, 4,52 M en agua). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se ajustó el pH a ~ 5 añadiendo HCl acuoso. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para producir el producto.

Etapa C: 3-(2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



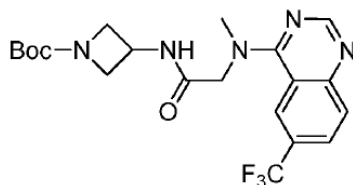
Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetato (2,12 g, 9,50 mmol, preparado en la etapa anterior) y EDCI (1,99 g, 10,4 mmol) se agitó en DCM anhidro (10 ml) durante 15 minutos y, a continuación, se añadió a una solución de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,64 g, 9,52 mmol) disponible en el mercado y DMAP (220 mg, 1,80 mmol) en DCM (90 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro amónico, solución de NaOH 1N, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/EtOAc al 0%-5%) para dar un sólido blanco después de secar a alto vacío.

Etapa D: 3-(2-(metilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



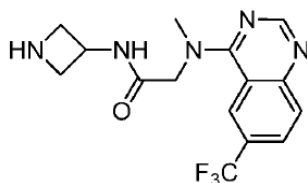
A un matraz que contenía 3-(2-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 8,21 mmol, preparado en la etapa anterior) y una barra de agitación, se añadió Pd/C al 10% (136 g, 0,127 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con argón. Se añadió cuidadosamente metanol (100 ml) mediante una jeringa y el matraz se evacuó con agitación. A continuación, se rellenó con hidrógeno y se agitó 2 días en atmósfera de globo de hidrógeno. Después de la evacuación con agitación y el rellenado con argón, se eliminó el catalizador mediante filtración sobre Celite 521 y se concentró a vacío para proporcionar el producto.

Etapa E: 3-(2-(metil(6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



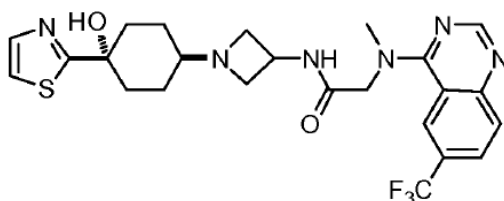
Una mezcla de 3-(2-(metilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (348 mg, 1,43 mmol), preparado como en la etapa anterior, y 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina disponible en el mercado (327 mg, 1,41 mmol) se agitó en iPrOH anhidro y trietilamina a 90°C en atmósfera de argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/EtOAc al 0%-5%) para dar un sólido amarillo después de secar a alto vacío. Calc. para C₂₀H₂₄F₃N₅O₃: 439,18; encontrado: 440 (M+H).

Etapa F: sal de TFA de N-(azetidin-3-il)-2-(metil(6-(triflutometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



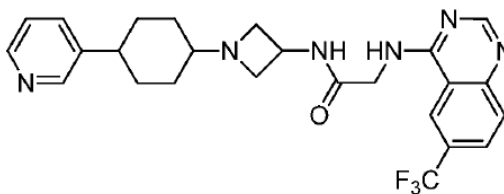
Se disolvió en DCM (250 ml) éster terc-butílico del ácido 3-[2-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-acetilamino]-azetidina-1-carboxílico (8,35 g, 19,6 mmol), preparado como en la etapa anterior, y se trató con TFA (17 ml, 229 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo primero se trituró con éter, se decantó el sobrenadante, y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como una sal de TFA que contenía TFA adicional (espuma incolora). La cantidad de TFA varió entre pruebas y se determinó mediante la integración de las señales de ^{19}F RMN del CH_3 del arilo y el CF_3 de TFA. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: 339,19; encontrado: 340 (M+H).

Etapa G: *N*-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-(metil(6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



A una suspensión de 4-(3-hidroxi-piridin-2-il)-ciclohexanona (preparada como en la etapa C, 1 eq.) y *N*-(azetidín-3-il)-2-(metil(6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, sal de tris TFA, 3 eq.) en DCM se añadió TEA (3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente 30 minutos, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se concentró parcialmente. La extracción con acetato de etilo seguida de concentración de la capa orgánica a vacío produjo un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, NH_3 7N-MeOH/acetato de etilo al 0%-20%) para proporcionar el producto como un sólido. ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 520,19; encontrado: 521 (M+H).

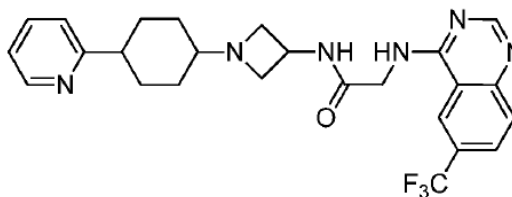
Ejemplo 65: *N*-(1-(4-(piridin-3-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 3-bromopiridina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con *N*-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MeOD) δ : 8,62 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,43 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1 H), 8,04 (dd, $J=8,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,77 (dt, $J=7,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J=7,7, 5,2$ Hz, 1 H), 4,51 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 2 H), 2,95 (t, $J=7,6$ Hz, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,43 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 1,68 - 1,92 (m, 4 H), 1,49 - 1,62 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: 484,22; encontrado: 485 (M+H).

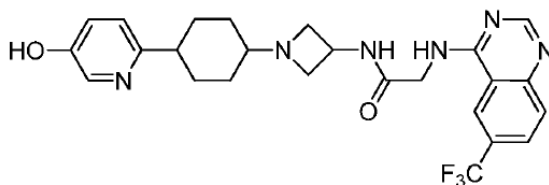
Ejemplo 66: *N*-(1-(4-(piridin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(piridin-3-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 2-bromopiridina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,99 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,46 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,67 (td, J=7,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,16 (td, J=6,2, 1,0 Hz, 1 H), 4,27 (m, J=6,3 Hz, 1 H), 4,14 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,48 (br. s., 2 H), 2,78 (br. s., 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 2,22 - 2,35 (m, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,62 (d, J=13,1 Hz, 2 H), 1,45 (m, J=14,7, 14,7 Hz, 4 H)); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₇F₃N₆O: 484,22; encontrado: 485 (M+H).

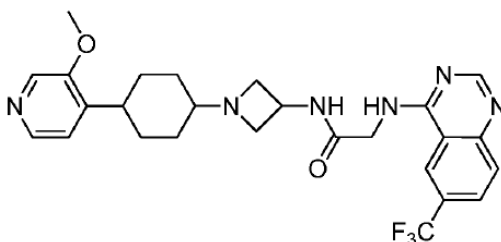
Ejemplo 67: N-(1-(4-(5-hidroxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(5-hidroxipiridina-2-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de la 5-(benciloxi)-2-bromopiridina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,60 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,02 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,95 (m, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 1 H), 4,76 (quin, J=7,5 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,12 - 4,27 (m, 4 H), 3,14 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H), 1,64 - 1,90 (m, 7 H), 1,32 (t, J=7,3 Hz, 3 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₇F₃N₆O₂: 500,21; encontrado: 501 (M+H).

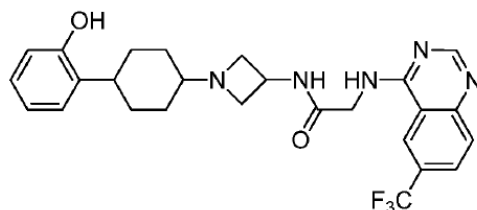
Ejemplo 68: N-(1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(3-metoxipiridin-4-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 4-bromo-3-metoxipiridina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,62 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H), 7,86 - 7,96 (m, 2 H), 7,22 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 4,47 - 4,60 (m, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 3 H), 3,61 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,95 (dd, J=7,5, 2,7 Hz, 2 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 1,71 (d, J=11,9 Hz, 3 H), 1,54 (d, J=9,3 Hz, 3 H), 1,08 - 1,47 (m, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₉F₃N₆O₂: 514,23; encontrado: 515 (M+H).

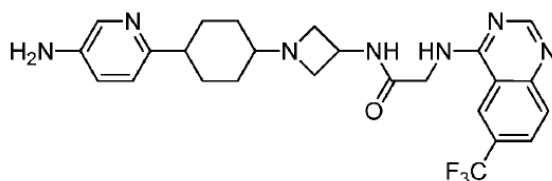
Ejemplo 69: N-(1-(4-(2-hidroxifenil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(2-hidroxifenil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 2-yodofenol con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 8,58 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,95 (m, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,85 (m, J=8,8 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 1 H), 7,11 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 1 H), 6,99 (td, J=7,6, 1,6 Hz, 1 H), 6,80 (td, J=7,5, 1,0 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 4,38 (sxt, J=6,9 Hz, 1 H), 4,18 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,55 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 3 H), 2,27 - 2,35 (m, 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 4 H), 1,36 - 1,50 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₈F₃N₅O₂: 499,22; encontrado: 500 (M+H).

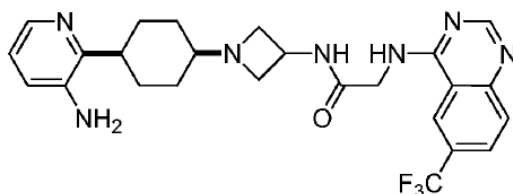
Ejemplo 70: N-(1-(4-(5-aminopiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(5-aminopiridin-2-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 6-bromopiridin-3-amina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

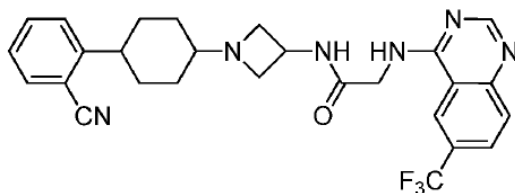
¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 8,57 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,91 (m, J=2,0 Hz, 2 H), 7,78 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 4,19 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,56 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 2,87 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,52 (tt, J=11,4, 3,5 Hz, 1 H), 2,32 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 2 H), 1,35 - 1,51 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₈F₃N₇O: 499,23; encontrado: 500 (M+H).

Ejemplo 71: N-(1-((1S,4s)-4-(3-aminopiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



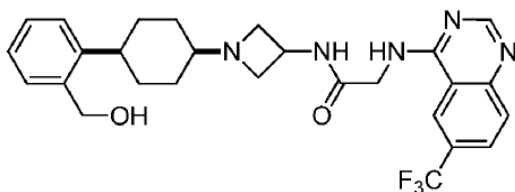
La reacción de 4-(3-aminopiridin-2-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 2-bromopiridin-3-amina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MEOD) δ: 8,62 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,02 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,02 - 7,10 (m, 1 H), 6,97 (dd, J=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 4,56 (quin, J=7,1 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,98 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,42 - 3,58 (m, 2 H), 2,83 - 2,98 (m, 2 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,53 - 1,78 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₈F₃N₇O: 499,23; encontrado: 500 (M+H).

Ejemplo 72: N-(1-(4-(2-cianofenil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

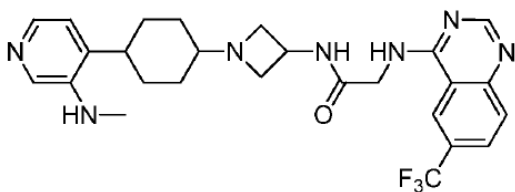
La reacción de 2-(4-oxociclohexil)benzonitrilo (preparado mediante la reacción de 2-bromobenzonitrilo con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 8,60 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,00 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J=7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,33 (td, J=7,6, 1,3 Hz, 1 H), 4,44 (quin, J=6,9 Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,65 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,91 - 3,00 (m, 3 H), 2,46 (br. s., 1 H), 1,70 - 1,89 (m, 4 H), 1,45 - 1,62 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₇H₂₇F₃N₆O: 508,22; encontrado: 509 (M+H).

Ejemplo 73: N-(1-((1s,4s)-4-(2-(hidroximetil)fenil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 2-(4-oxociclohexil)benzonitrilo (preparado mediante la reacción de 2-bromobenzonitrilo con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,01 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,44 (d, J=7,1 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 7,07 - 7,16 (m, 1 H), 5,01 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 4,25 - 4,37 (m, 1 H), 4,15 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,52 (br. s., 2 H), 2,65 - 2,85 (m, 3 H), 2,32 (m, J=1,8 Hz, 1 H), 1,57 - 1,84 (m, 4 H), 1,40 (m, J=11,9 Hz, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₇H₃₀F₃N₅O₂: 513,24; encontrado: 514 (M+H).

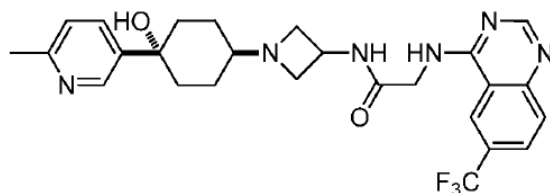
Ejemplo 74: N-(1-(4-(3-(metilamino)piridin-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 4-(3-(metilamino)piridin-4-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 4-bromo-N-metilpiridin-3-amina con 8-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxo-espiro[4.5]dec-7-eno utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 1, Etapa A-C) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MEOD) δ : 8,51 - 8,62 (m, 3 H), 7,94 - 8,05 (m, 2 H), 7,84 - 7,94 (m, 3 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 4,23 (d, $J=2,5$ Hz, 3 H), 4,13 - 4,20 (m, 2 H), 4,05 - 4,11 (m, 3 H), 4,01 (dd, $J=11,2$, 6,4 Hz, 0 H), 3,72 - 3,85 (m, 1 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 1,92 (br. s., 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 1,53 - 1,67 (m, 2 H), 1,24 - 1,32 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$: 513,25; encontrado: 514 (M+H).

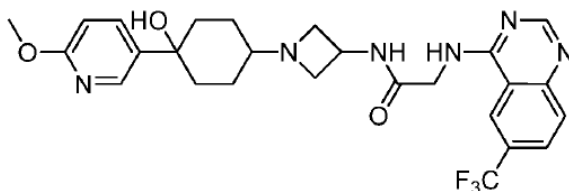
Ejemplo 75: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 5-bromo-2-metilpiridina con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MEOD) δ : 8,62 (s, 1 H), 8,50 - 8,59 (m, 2 H), 8,03 (dd, $J=8,8$, 1,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 2 H), 7,26 (dd, $J=8,1$, 2,5 Hz, 2 H), 4,50 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,70 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,00 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,47 - 2,53 (m, 3 H), 2,43 (br. s., 1 H), 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 1,76 - 1,95 (m, 2 H), 1,34 - 1,71 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 514,23; encontrado: 515 (M+H).

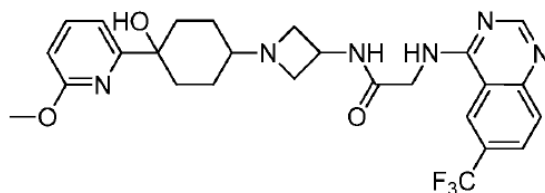
Ejemplo 76: N-(1-(4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 5-bromo-2-metoxipiridina con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MEOD) δ : 8,62 (s, 1 H), 8,50 - 8,59 (m, 2 H), 8,03 (dd, $J=8,8$, 1,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 2 H), 7,26 (dd, $J=8,1$, 2,5 Hz, 2 H), 4,50 (quin, $J=7,1$ Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,70 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 3,00 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,47 - 2,53 (m, 3 H), 2,43 (br. s., 1 H), 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 1,96 - 2,09 (m, 1 H), 1,76 - 1,95 (m, 2 H), 1,34 - 1,71 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 514,23; encontrado: 515 (M+H).

Ejemplo 77: N-(1-(4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

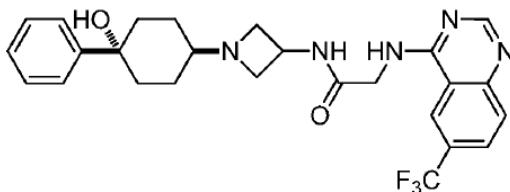


La reacción de 4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)-ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 2-bromo-6-metoxipiridina con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B)

con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MEOD) δ: 8,65 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,53 - 7,67 (m, 2 H), 6,94 - 7,04 (m, 1 H), 6,90 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 6,58 - 6,67 (m, 2 H), 4,56 - 4,64 (m, 0 H), 4,30 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,90 - 3,94 (m, 3 H), 3,74 (dt, J=9,5, 4,7 Hz, 1 H), 3,63 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,95 (dd, J=7,5, 6,2 Hz, 2 H), 1,65 - 2,01 (m, 30 H [principalmente cetona s.m.]), 1,26 - 1,61 (m, 30 H [principalmente cetona s.m.]); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₉F₃N₆O₂: 514,23; encontrado: 515 (M+H).

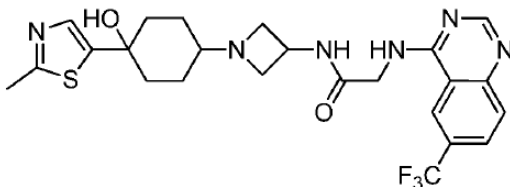
Ejemplo 78: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-fenilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-fenilciclohexanona (preparada mediante la reacción de bromuro de fenilmagnesio con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,63 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,66 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 3 H), 4,52 - 4,64 (m, 1 H), 4,27 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,62 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,94 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,21 - 2,37 (m, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 3 H), 1,52 - 1,74 (m, 5 H), 1,44 (dt, J=9,3, 4,6 Hz, 2 H); ESIMS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₈F₃N₅O₂: 499,22; encontrado: 500 (M+H).

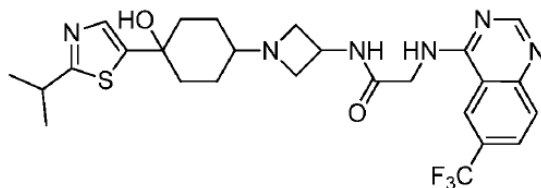
Ejemplo 79: N-(1-(4-hidroxi-4-(2-metiltiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(2-metiltiazol-5-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 5-bromo-2-metiltiazol con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,57 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,88 - 7,94 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,54 (quin, J=6,5 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,30 (br. s., 2 H), 3,13 (q, J=7,3 Hz, 6 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55 (br. s., 1 H), 2,17 (td, J=8,5, 3,7 Hz, 2 H), 1,56 - 1,92 (m, 6 H), 1,32 (t, J=7,3 Hz, 9 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₇F₃N₆O₂S: 520,19; encontrado: 521 (M+H).

Ejemplo 80: N-(1-(4-hidroxi-4-(2-isopropiltiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

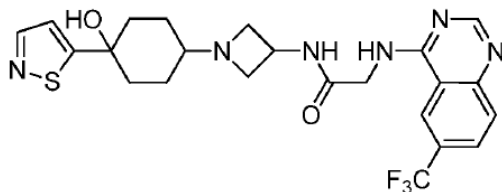


La reacción de 4-hidroxi-4-(2-isopropiltiazol-5-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 5-bromo-2-isopropiltiazol con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B)

con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,59 - 8,64 (m, 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 1 H), 7,85 - 7,99 (m, 2 H), 7,38 - 7,53 (m, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 4,42 - 4,61 (m, 1 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 3,81 (t, J=8,2 Hz, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,10 (q, J=7,3 Hz, 5 H), 2,48 (br. s., 1 H), 2,23 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 2,00 - 2,13 (m, 2 H), 1,55 - 1,91 (m, 6 H), 1,30 - 1,40 (m, 8 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₁F₃N₆O₂S: 548,22; encontrado: 549 (M+H).

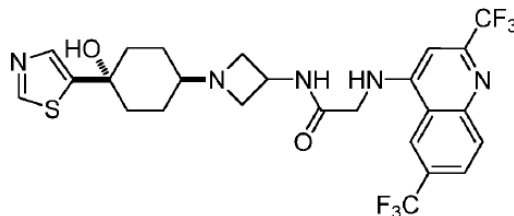
Ejemplo 81: N-(1-(4-hidroxi-4-(isotiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)il)amino-4-quinazolin)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(isotiazol-5-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 5-bromoisotiazol con 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 24, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,61 (s, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 8,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,04 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 4,62 (t, J=6,8 Hz, 1 H), 4,21 - 4,31 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,13 (q, J=7,3 Hz, 6 H), 2,05 - 2,26 (m, 2 H), 1,78 (d, J=12,9 Hz, 6 H), 1,35 (t, J=7,3 Hz, 9 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₅F₃N₆O₂S: 506,17; encontrado: 507 (M+H).

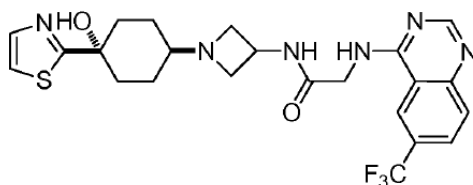
Ejemplo 82: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida



La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 1,34 (s, 5 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 1,82 - 2,01 (m, 11 H) 2,18 - 2,27 (m, 1 H) 2,31 (s, 1 H) 3,71 (br. s., 1 H) 4,15 (s, 2 H) 4,47 (s, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₅F₆N₅O₂S: 573,16; encontrado: 574 (M+H).

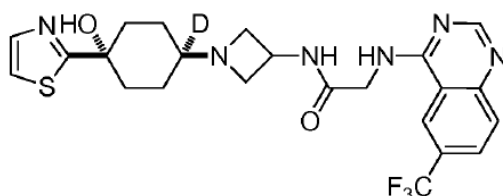
Ejemplo 83: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 24, Etapa B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,63 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 4,44 (quin, J=7,0 Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,62 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,93 - 3,09 (m, 2 H), 2,30 - 2,42 (m, 3 H), 1,80 (m, J=3,8 Hz, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₅F₆N₅O₂S: 506,17; encontrado: 507 (M+H).

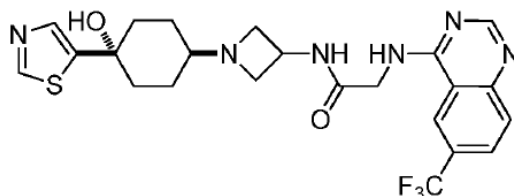
Ejemplo 84: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-1-deutero-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 24, Etapa B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBD(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,63 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 4,44 (quin, J=7,0 Hz, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,62 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 2,93 - 3,09 (m, 2 H), 2,30 - 2,42 (m, 3 H), 1,80 (m, J=3,8 Hz, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 1,39 - 1,54 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₄DF₆N₅O₂S: 507,18; encontrado: 508 (M+H).

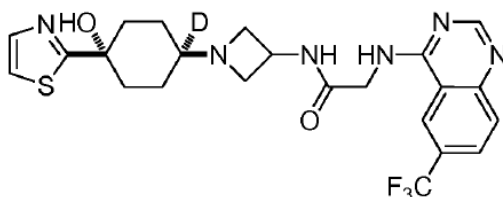
Ejemplo 85: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,53 (br. s., 2 H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,74 (dd, J=13,64, 3,54 Hz, 4 H) 1,85 - 1,91 (m, 1 H) 2,02 (dd, J=11,12, 3,79 Hz, 3 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,50 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 3,74 (br. s., 1 H) 3,86 (br. s., 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 2 H) 4,21 (br. s., 2 H) 4,25 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 7,97 - 8,03 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₂₅F₆N₅O₂S: 506,17; encontrado: 507 (M+H).

Ejemplo 86: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-1-deutero-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

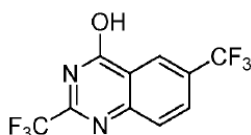


La reacción de 4-Hidroxi-4-tiazol-2-il-ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBD(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MeOD) δ : ^1H RMN (MeOD) δ : 8,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97 - 8,03 (m, 1H), 7,78 - 7,88 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (br. s., 2H), 1,67 - 1,90 (m, 4H), 1,32 (nada, 2H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 507,18; encontrado: 508 (M+H).

Ejemplo 87: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida

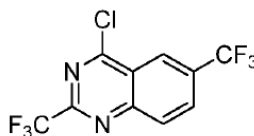
Etapas A: 2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-ol



Se suspendió en heptano (40 ml) una mezcla de anhídrido trifluoroacético (0,882 ml, 6,35 mmol) y ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico (425 mg, 2,01 mmol) y se calentó en condiciones de Dean-Stark a 110°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un volumen de 15 ml, se trató con ácido acético, se concentró de nuevo hasta un volumen total de 30 ml, se añadió acetato de amonio (1 g, 13 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a sequedad a vacío, y el residuo se inactivó lentamente con NaHCO_3 acuoso saturado. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y heptanos y se secó a vacío para proporcionar el producto como un sólido dorado.

^1H RMN [(400 MHz, ACETONITRIL- d_3) δ ppm 7,98 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H); ESIMS (m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$: 280,02; encontrado: 281 (M+H).

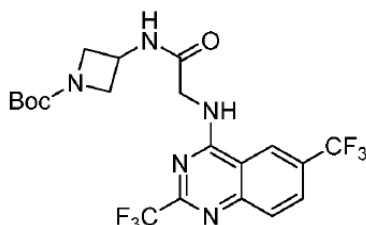
Etapas B: 4-cloro-2,6-bis(trifluorometil)quinazolina



Una mezcla de 2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-ol (200 mg, 0,666 mmol, preparado en la etapa anterior), DMF (0,01 ml, 0,129 mmol) y diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,986 mmol) se suspendió en DCM seco (10 ml) y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,26 mmol) en atmósfera de argón. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición cuidadosa de solución diluida de fosfato de potasio (20% p/p) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el producto como un sólido blanco.

^1H RMN [(400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,28 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H).

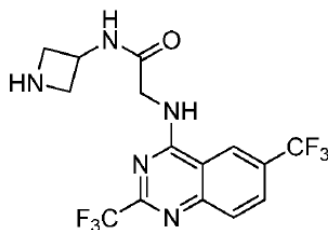
Etapas C: 3-(2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-cloro-2,6-bis(trifluorometil)quinazolina (120 mg, 0,399 mmol, preparada en la etapa anterior), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg, 0,58 mmol, preparado en el Ejemplo 1, Etapa E) y TEA (0,12 ml, 0,863 mmol) se disolvió en THF seco (10 ml) y se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/heptano al 50%).

¹H RMN [(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,78 (br. s., 1 H), 8,22 (br. s., 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=6,3 Hz, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 4,21 - 4,35 (m, 4 H), 3,86 (br. s., 2 H), 1,67 (s, 1 H), 1,46 (br. s., 9 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₀H₂₁F₆N₅O₃: 493,15; encontrado: 494 (M+H).

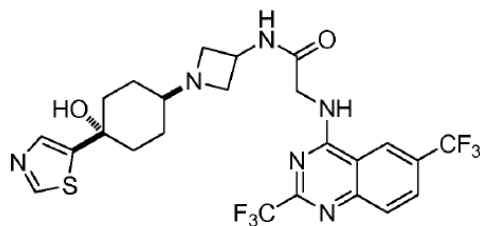
5 *Etapla D: N-(azetidin-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida*



Se desprotegió una solución de 3-(2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (197 mg, 0,399 mmol, preparado en la etapa anterior) utilizando el método esbozado en el Ejemplo 1, Etapa G, para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN [(400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 2,09 (s, 2 H) 2,18 (s, 1 H) 4,01 (dd, J=10,99, 6,19 Hz, 2 H) 4,24 (d, J=5,56 Hz, 2 H) 4,29 (dd, 2 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 8,05 (d, 1 H) 8,50 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,73 (t, J=5,05 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₀H₂₁F₆N₅O₃: 393,15; encontrado: 394 (M+H).

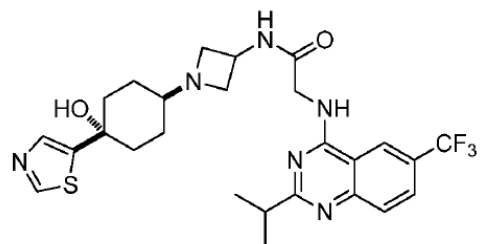
25 *Etapla E: 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida*



La reacción de N-(azetidin-3-il)-2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (197 mg, 0,399 mmol, preparada en la etapa anterior) con 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN [(400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0,88 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 1,45 (dd, J=13,52, 3,41 Hz, 2 H) 1,54 - 1,67 (m, 2 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 2,14 (td, J=12,51, 3,54 Hz, 2 H) 2,25 (br. s., 1 H) 2,52 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 2,82 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 3,48 - 3,56 (m, 2 H) 4,27 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 4,42 - 4,50 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,90 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,95 - 8,01 (m, 1 H) 8,01 - 8,07 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,74 (t, J=5,05 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₄F₆N₆O₂S: 574,14; encontrado: 575 (M+H).

50 **Ejemplo 88: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((2-isopropil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida**

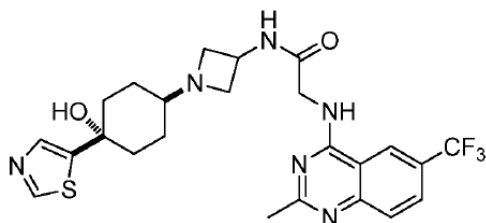


La reacción de 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) con N-(azetidin-3-il)-2-((2-isopropil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada mediante la reacción de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico con anhídrido isobutírico utilizando la secuencia descrita en el

Ejemplo 87, Etapa A-D) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,23 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 1,29 - 1,41 (m, 2 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,05 (br. s., 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 7 H) 2,94 (quin, J=6,82 Hz, 1 H) 3,89 - 4,03 (m, 1 H) 4,08 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 4,35 - 4,50 (m, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,84, 1,52 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,94 - 9,01 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₁F₃N₆O₂S: 548,22; encontrado: 549 (M+H).

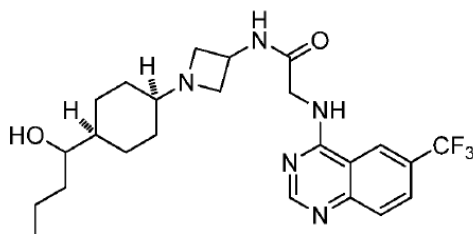
Ejemplo 89: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) con N-(azetidín-3-il)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada mediante la reacción de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico con anhídrido acético utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 87, Etapa A-D) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (THF-d₈) δ: 1,36 - 1,48 (m, 2 H) 1,61 (d, J=12,88 Hz, 2 H) 1,83 (t, J=12,76 Hz, 2 H) 2,13 (td, J=12,38, 3,54 Hz, 2 H) 2,23 (br. s., 0 H) 2,51 (s, 3 H) 2,79 (t, J=6,57 Hz, 2 H) 3,54 (t, J=6,95 Hz, 2 H) 4,20 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 4,46 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,86 (dd, J=8,84, 1,77 Hz, 1 H) 8,03 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₇F₃N₆O₂S: 520,19; encontrado: 521 (M+H).

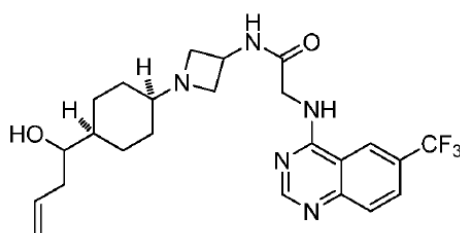
Ejemplo 90: N-(1-((1*S*,4*s*)-4-(1-hidroxibutil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxibutil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de propilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₂F₃N₅O₂: 479,25; encontrado: 480 (M+H).

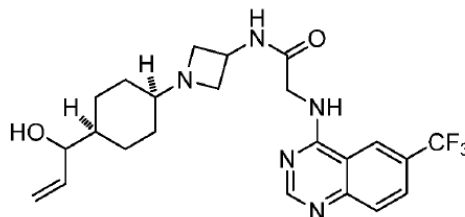
Ejemplo 91: N-(1-((1*S*,4*s*)-4-(1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de alilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₀F₃N₅O₂: 477,24; encontrado: 478 (M+H).

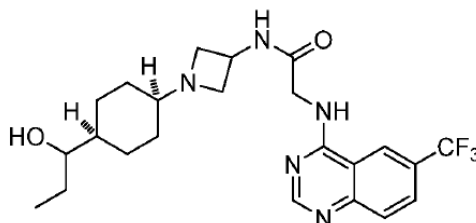
Ejemplo 92: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxiail)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxiail)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de vinilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₈F₃N₅O₂: 463,22; encontrado: 464 (M+H).

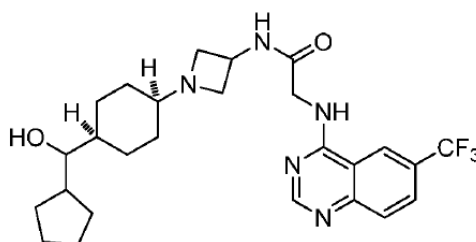
Ejemplo 93: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxiopropil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de etilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOH) δ: 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,26 - 1,67 (m, 12H), 0,94 (t, 3H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₅O₂: 465,24; encontrado: 466 (M+H).

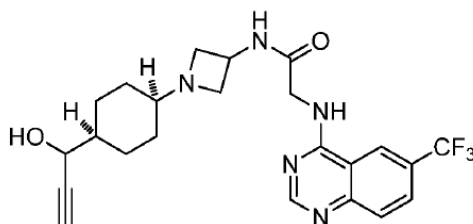
Ejemplo 94: N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopentil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(ciclopentil(hidroxi)metil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de ciclopentilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₄F₃N₅O₂: 505,27; encontrado: 506 (M+H).

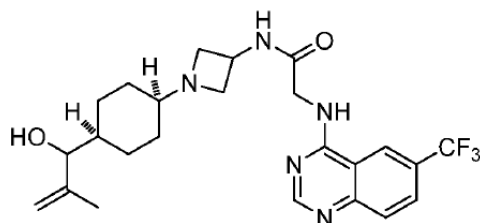
Ejemplo 95: N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2-prop-1-yn-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxi-2-prop-1-yn-1-il)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con bromuro de etinilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₆F₃N₅O₂: 461,20; encontrado: 462 (M+H).

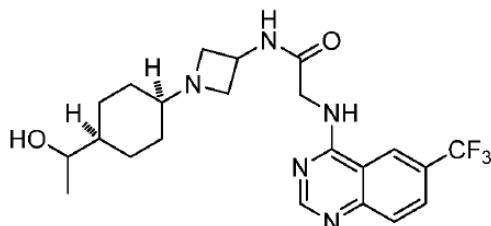
Ejemplo 96: N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilalil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxi-2-metilalil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de isopropenilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₀F₃N₅O₂: 477,24; encontrado: 478 (M+H).

Ejemplo 97: N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-etil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

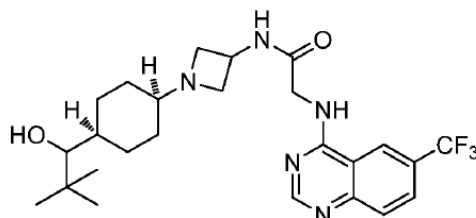


La reacción de 4-(1-hidroxi-2-etil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de metilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el

Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 451,22; encontrado: 452 (M+H).

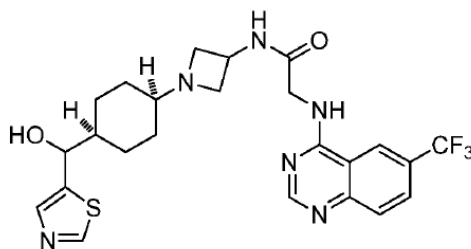
Ejemplo 98: N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con cloruro de terc-butilmagnesio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 4,41 - 4,52 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,57 - 3,66 (m, 2H), 3,00 - 3,05 (m, 1H), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 1,25 (s, 10H), 0,90 (s, 9H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 493,27; encontrado: 494 (M+H).

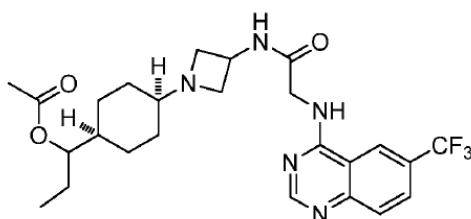
Ejemplo 99: N-(1-((1R,4s)-4-(hidroxi(tiazol-5-il)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(hidroxi(tiazol-5-il)metil)ciclohexanona (preparada mediante la reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído con (2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)litio utilizando la secuencia descrita en el Ejemplo 3, Etapa A-B) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (MeOH) δ : 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,53 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,62 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 1,24 (m, 11H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 520,19; encontrado: 521 (M+H).

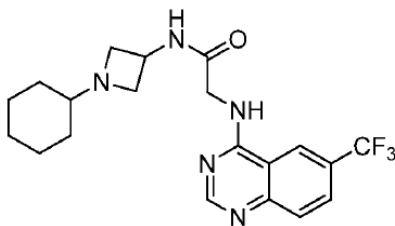
Ejemplo 100: acetato de 1-((1s,4S)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propilo



La reacción de acetato de 1-(4-oxociclohexil)propilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 8,58 - 8,63 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 - 8,06 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 - 4,86 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 3,31 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 2,02 - 2,08 (s, 3H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,40 (m., 12H), 0,85 (t, 3H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₂F₃N₅O₃: 507,25; encontrado: 508 (M+H).

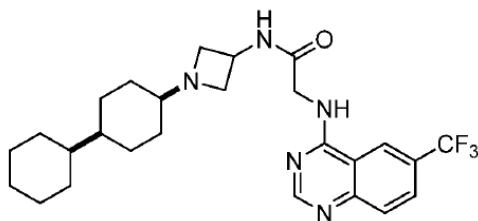
Ejemplo 101: N-(1-ciclohexilazetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₀H₂₄F₃N₅O: 407,19; encontrado: 408 (M+H).

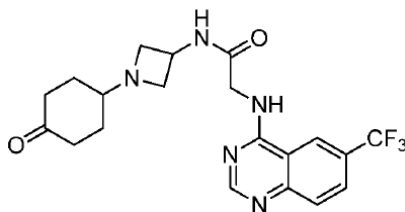
Ejemplo 102: N-(1-((1s,4s)-[1,1'-bi(ciclohexan)]-4-il)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₄F₃N₅O: 489,27; encontrado: 490 (M+H).

Ejemplo 103: N-(1-(4-oxociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

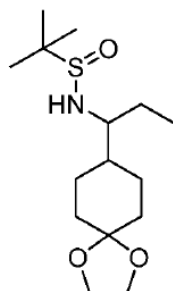


La reacción de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, seguida de la desprotección ácida del cetil, proporcionó el producto.

ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₀H₂₂F₃N₅O₂: 421,17; encontrado: 422 (M+H).

Ejemplo 104: (-1-((1s,4S)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)carbamato de metilo

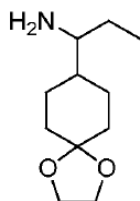
Etapa A: N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.



Una solución de (E)-N-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (preparada como en el Ejemplo 11, Etapa A, 3,66 g, 13,4 mmol) en THF seco (100 ml) se colocó en atmósfera de argón y se trató, gota a gota, con cloruro de etilmagnesio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a -10°C y se inactivó cuidadosamente añadiendo solución saturada de cloruro amónico. Después de la dilución con agua y la extracción con éter, la capa orgánica se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido.

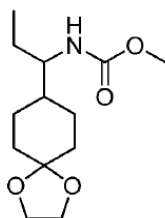
¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 3,80 - 4,00 (m, 4H), 2,85 - 3,15 (series de m, 2H), 1,71 (series de m, 11H), 1,20 - 1,25 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa B: sal de HCl de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-1-amina.



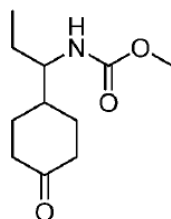
A una solución de N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (preparada como en la etapa anterior, 2,55 g, 8,39 mmol) en MeOH seco (50 ml) se añadió HCl (14 ml, 17,5 mmol, 1,25 M en MeOH) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La trituración del residuo con éter, seguida de la decantación del sobrenadante y el secado del residuo a alto vacío proporcionó el producto como una espuma blanca. MS: 200 (MH⁺).

Etapa C: N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propil)carbarmato de metilo



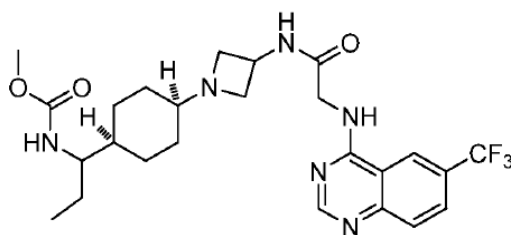
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)propan-1-amina (preparado como en la etapa anterior, 50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (42,8 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió carbonocloridato de metilo (23,9 mg, 0,25 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa D: 1-(4-oxociclohexil)propilcarbarmato de metilo



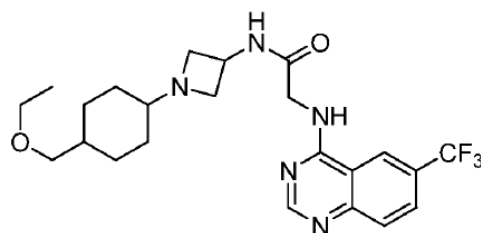
Se agitó durante 2 horas, a temperatura ambiente, una solución de N-(1-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilpropil)carbamato de metilo (preparado como en la etapa anterior, 39 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (2M, 1 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa E: (1-((1S,4S)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)carbamato de metilo



La reacción de (1-(4-oxociclohexil)propil)carbamato de metilo (preparado como en la etapa anterior) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto. ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₃₃F₃N₆O₃: 522,26; encontrado: 523 (M+H).

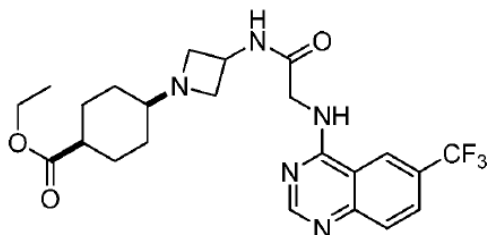
Ejemplo 105: N-(1-(4-(etoximetil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(etoximetil)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 0,79 - 1,04 (m, 2 H) 1,02 - 1,16 (m, 5 H) 1,22 - 1,39 (m, 8 H) 1,47 (d, J=4,04 Hz, 4 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 2,71 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 3,14 - 3,21 (m, 3 H) 3,30 - 3,44 (m, 3 H) 3,48 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 4,15 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,23 - 4,39 (m, 1 H) 7,03 (br. s., 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 7,98 (dd, J=8,84, 1,52 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₅O₂: 465,24; encontrado: 466 (M+H).

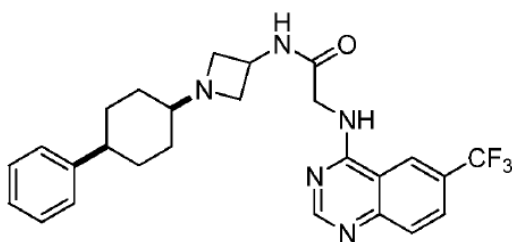
Ejemplo 106: 4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4S)-etilo



La reacción de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 8,58 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (br. s., 1 H), 7,96 (m, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,87 (m, J=8,8 Hz, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 4,46 - 4,61 (m, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 4,07 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,96 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 3,51 (dd, J=9,2, 6,2 Hz, 2 H), 2,70 (m, J=8,6, 4,5, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,47 (quin, J=5,1 Hz, 1 H), 1,96 - 2,02 (m, 2 H), 1,89 (s, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,32 - 1,45 (m, 2 H), 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₈F₃N₅O₃: 479,21; encontrado: 480 (M+H).

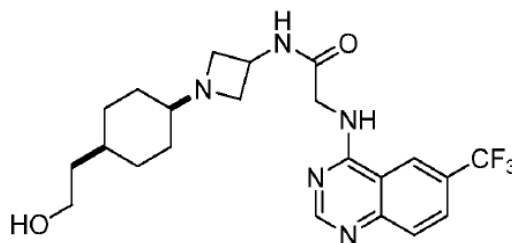
Ejemplo 107: N-(1-((1S,4S)-4-fenilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-fenilciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

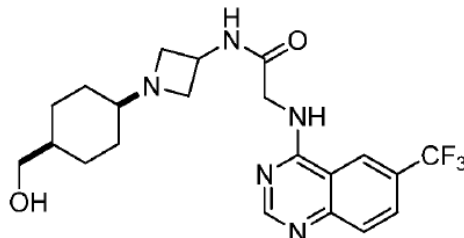
¹H RMN (MEOD) δ: 8,64 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,91 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 4 H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H), 4,58 (br. s., 1 H), 4,26 (s, 2 H), 3,67 (br. s., 2 H), 3,10 (br. s., 1 H), 2,50 - 2,60 (m, 1 H), 1,77 - 1,92 (m, 2 H), 1,69 (d, J=2,0 Hz, 2 H), 1,43 - 1,65 (m, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₂₈F₃N₅O: 483,22; encontrado: 484 (M+H).

Ejemplo 108: N-(1-((1S,4S)-4-(2-hidroxiethyl)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



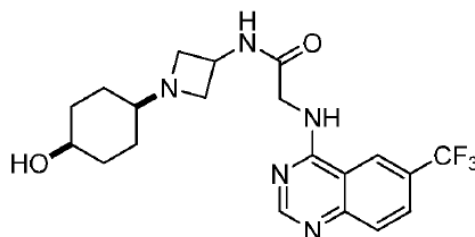
La reacción de 4-(2-hidroxiethyl)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,17 - 1,35 (m, 8 H) 1,35 - 1,48 (m, 3 H) 2,16 (br. s., 0 H) 2,74 (br. s., 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 4 H) 4,12 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,18 - 4,34 (m, 2 H) 7,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=8,84, 1,52 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,01 (t, J=5,68 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₂H₂₈F₃N₅O₂: 451,22; encontrado: 452 (M+H).

Ejemplo 109: N-(1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

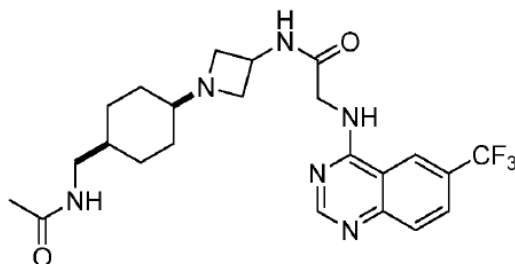
La reacción de 4-(hidroximetil)ciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

^1H RMN (ACETONITRIL- d_3) δ : 8,59 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 1 H), 7,00 - 7,15 (m, 1 H), 4,33 (m, $J=14,7$, 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 4,15 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 3 H), 2,79 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 2,73 (t, $J=7,2$ Hz, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 1,21 - 1,53 (m, 5 H), 1,07 - 1,23 (m, 1 H), 0,80 - 1,01 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 437,20; encontrado: 438 (M+H).

Ejemplo 110: N-(1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 4-hidroxiciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

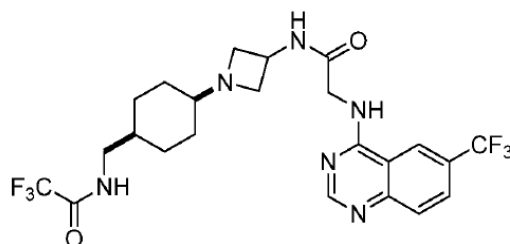
^1H RMN (ACETONITRIL- d_3) δ : 0,88 - 1,06 (m, 1 H) 1,06 - 1,21 (m, 1 H) 1,32 - 1,50 (m, 4 H) 1,52 - 1,66 (m, 1 H) 1,72 (d, $J=11,87$ Hz, 1 H) 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 1,99 - 2,26 (m, 1 H) 3,00 (ddd, $J=17,94$, 8,34, 6,57 Hz, 2 H) 3,35 - 3,74 (m, 3 H) 4,18 (d, $J=2,78$ Hz, 2 H) 4,39 (sxt, $J=6,97$ Hz, 1 H) 7,88 (m, $J=8,84$ Hz, 1 H) 7,98 (dd, $J=8,72$, 1,89 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 423,19; encontrado: 424 (M+H).

Ejemplo 111: N-(1-((1s,4s)-4-(acetamidometil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de N-((4-oxociclohexil)metil)acetamida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,35 - 1,75 (m, 9 H) 1,84 (s, 3 H) 2,99 - 3,10 (m, 2 H) 3,14 - 3,22 (m, 1 H) 3,92 (br. s., 2 H) 4,22 (s, 4 H) 4,62 (br. s., 1 H) 6,95 (br. s., 1 H) 7,84 - 8,06 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉F₃N₆O₂: 478,23; encontrado: 479 (M+H).

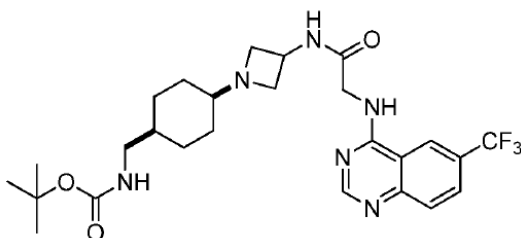
Ejemplo 112: 2,2,2-trifluoro-N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)acetamida



La reacción de 2,2,2-trifluoro-N-((4-oxociclohexil)metil)acetamida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,40 1,69 (m, 8 H) 1,80 (br. s., 1 H) 3,06 - 3,25 (m, 3 H) 4,04 (m, J=8,34 Hz, 4 H) 4,21 (s, 2 H) 4,55 (br. s., 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₆F₆N₆O₂: 532,20; encontrado: 533 (M+H).

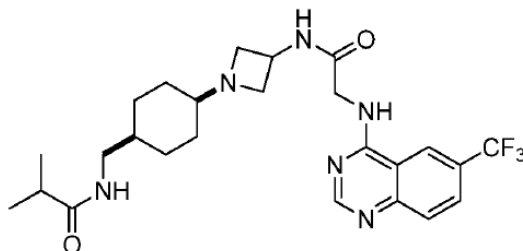
Ejemplo 113: (((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo



La reacción de ((4-oxociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,70 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 4,75 - 4,84 (m, 1 H), 4,68 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 4,35 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 3,71 (br. s., 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,07 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 2,53 (br. s., 1 H), 1,46 - 1,70 (m, 8 H), 1,44 (s, 12 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₆F₃N₆O₂: 536,27; encontrado: 537 (M+H).

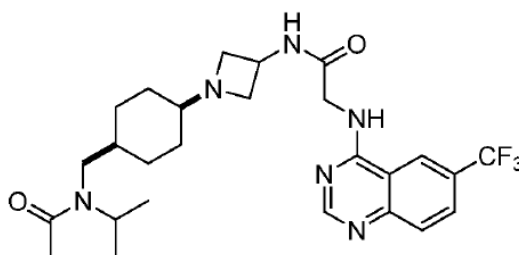
Ejemplo 114: N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)isobutiramida



La reacción de N-((4-oxociclohexil)metil)isobutiramida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,02 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,34 (br. s., 6 H) 1,48 (d, J=18,00 Hz, 3 H) 2,28 - 2,35 (m, 2 H) 2,90 - 3,02 (m, 3 H) 3,61 (br. s., 2 H) 4,16 (d, J=5,48 Hz, 2 H) 4,38 (br. s., 1 H) 6,37 (br. s., 1 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,60 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₃F₃N₆O₂: 506,26; encontrado: 507 (M+H).

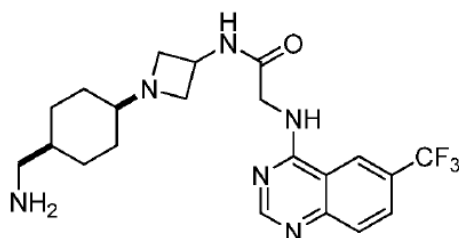
Ejemplo 115: N-isopropil-N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)acetamida



La reacción de N-isopropil-N-((4-oxociclohexil)metil)acetamida (preparada a partir de isopropilamina y 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbaldehído mediante aminación reductora, acilación y desprotección secuenciales) con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

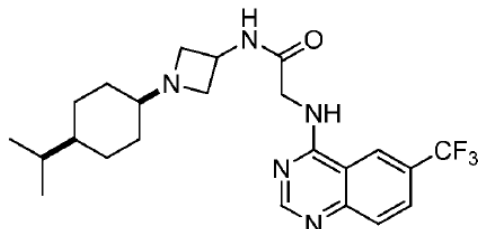
¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,04 (br. s., 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,36 - 8,53 (m, 1 H) 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,74 (br. s., 2 H) 4,13 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 2,67 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 1,40 (br. s., 8 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₆H₃₅F₃N₆O₂: 520,28; encontrado: 521 (M+H).

Ejemplo 116: N-(1-(((1s,4s)-4-(aminometil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



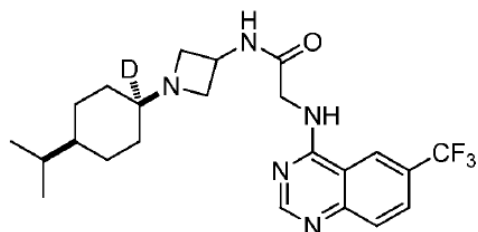
La reacción de (((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo con TFA en DCM como se describe en el Ejemplo 1, Etapa G, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,04 (br. s., 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,36 - 8,53 (m, 1 H) 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,74 (br. s., 2 H) 4,13 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 2,67 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 1,40 (br. s., 8 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₁H₂₇F₃N₆O: 436,22; encontrado: 437 (M+H).

Ejemplo 117: N-(1-((1s,4s)-4-isopropilciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

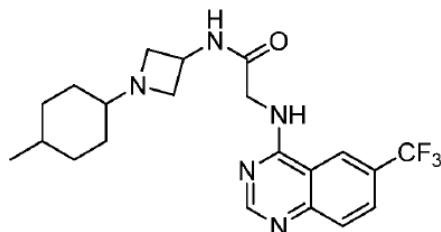
La reacción de 4-isopropilciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,67 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,86 (s, 2 H), 7,38 (t, J=4,8 Hz, 1 H), 6,54 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 4,50 - 4,62 (m, 1 H), 4,29 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 3,52 - 3,60 (m, 2 H), 2,86 - 2,95 (m, 2 H), 2,19 (d, J=3,0 Hz, 1 H), 1,26 - 1,55 (m, 8 H), 1,02 (dd, J=6,9, 3,2 Hz, 1 H), 0,86 (d, J=6,8 Hz, 6 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₅O: 449,24; encontrado: 450 (M+H).

Ejemplo 118: N-(1-deutero-1-((1s,4s)-4-isopropilciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 4-isopropilciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBD(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 0,91 - 1,04 (m, 1 H) 1,15 - 1,33 (m, 6 H) 1,38 (dq, J=13,36, 6,66 Hz, 1 H) 1,44 - 1,54 (m, 2 H) 2,71 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,43 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,23 (sxt, J=6,97 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=8,72, 1,90 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,30 (br. s., 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉DF₃N₅O: 450,25; encontrado: 451 (M+H).

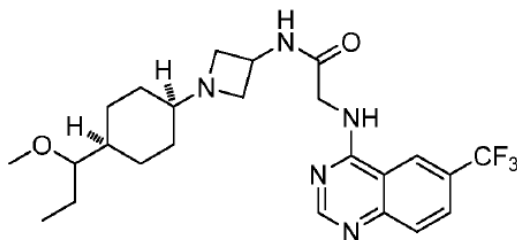
Ejemplo 119: N-(1-(4-metilciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 4-metilciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,61 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,04 (t, J=4,9 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 6,80 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,59 (sxt, J=6,4 Hz, 1 H), 4,27 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 3,60 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 2,95 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,15

(br. s., 1 H), 1,49 - 1,61 (m, 1 H), 1,27 - 1,49 (m, 8 H), 0,91 (d, J=6,8 Hz, 3 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{21}H_{26}F_3N_5O$: 421,21; encontrado: 422 (M+H).

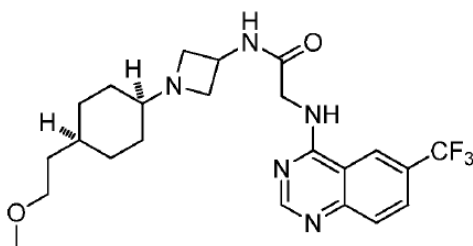
Ejemplo 120: N-(1-((1s,4s)-4-(1-metoxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(1-metoxipropil)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $NaBH(OAc)_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

1H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 0,89 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,27 - 1,46 (m, 5 H) 1,51 - 1,65 (m, 3 H) 2,26 (br. s., 3 H) 2,90 - 3,04 (m, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,56 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 4,29 (d, J=5,31 Hz, 2 H) 4,48 - 4,63 (m, 1 H) 4,73 (s, 1 H) 6,92 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,92 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{24}H_{32}F_3N_5O_2$: 479,25; encontrado: 480 (M+H).

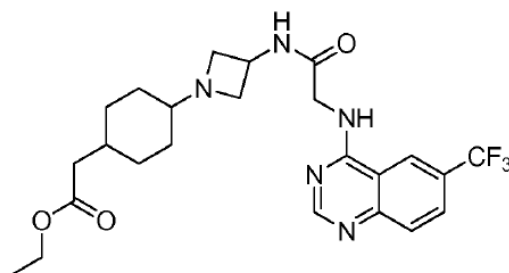
Ejemplo 121: N-(1-((1s,4s)-4-(2-metoxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(2-metoxietil)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y $NaBH(OAc)_3$ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,17 - 1,48 (m, 11 H) 2,15 (br. s., 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,30 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 3,43 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,17 - 4,29 (m, 1 H) 7,88 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,01 (t, J=5,68 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para $C_{23}H_{30}F_3N_5O_2$: 465,24; encontrado: 466 (M+H).

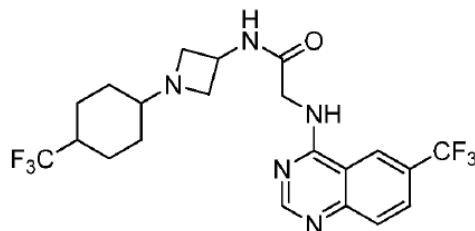
Ejemplo 122: 2-(4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)acetato de etilo



La reacción de 2-(4-oxociclohexil)acetato de etilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,55 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 1 H), 7,94 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 7,64 - 7,76 (m, 2 H), 4,60 (dt, J=7,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,23 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 4,05 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,68 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 3,33 (br. s., 2 H), 2,42 (br. s., 1 H), 2,21 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 1,44 (br. s., 9 H), 1,18 (t, J=7,1 Hz, 4 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₀F₃N₅O₃: 493,23; encontrado: 494 (M+H).

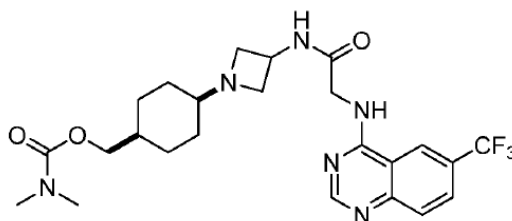
Ejemplo 123: N-(1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(trifluorometil)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,60 (s, 1 H), 8,21 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 6,92 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 4,49 - 4,66 (m, 1 H), 4,28 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 3,57 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 2,31 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 1,89 - 2,14 (m, 2 H), 1,53 - 1,78 (m, 5 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₁H₂₃F₆N₅O: 475,18; encontrado: 476 (M+H).

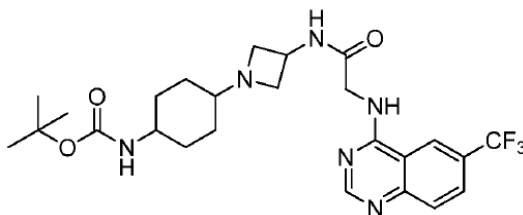
Ejemplo 124: dimetilcarbamato de ((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metilo



La reacción de dimetilcarbamato de (4-oxociclohexil)metilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 1,21 - 1,39 (m, 6 H) 1,46 (br. s., 2 H) 1,60 (br. s., 1 H) 2,19 (br. s., 1 H) 2,69 - 2,77 (m, 2 H) 2,82 (br. s., 6 H) 3,39 - 3,50 (m, 2 H) 3,79 (d, J=6,85 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=5,14 Hz, 2 H) 4,24 (br. s., 1 H) 7,88 (d, J=8,56 Hz, 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 8,39 (d, J=6,85 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,80 (br. s., 1 H) 8,99 (br. s., 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₃: 508,24; encontrado: 509 (M+H).

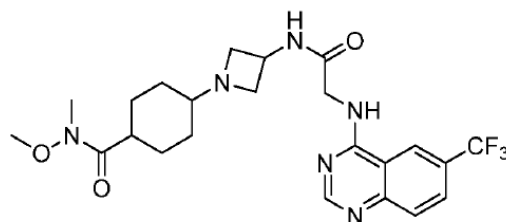
Ejemplo 125: (4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



La reacción de etil (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 1,12 - 1,29 (m, 12 H) 1,36 (s, 9 H) 1,40 - 1,62 (m, 6 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 3,59 (br. s., 2 H) 3,86 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 4,29 (d, J=5,31 Hz, 2 H) 4,55 - 4,68 (m, 1 H) 4,74 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,82 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₃F₃N₆O₃: 522,26; encontrado: 523 (M+H).

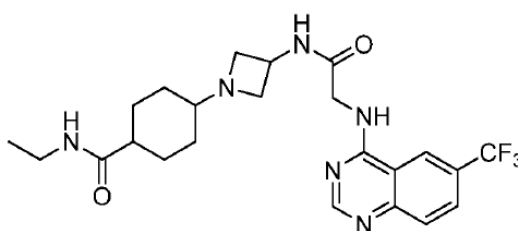
Ejemplo 126: N-metoxi-N-metil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida



A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (42 mg, 0,431 mmol) en tolueno seco (5 ml) se añadió trimetilaluminio (0,200 ml, 0,40 mmol), gota a gota en atmósfera de argón. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de 4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-etil (80 mg, 0,167 mmol) en tolueno seco (5 ml) y la reacción se calentó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo sal de Rochelle saturada acuosa y se extrajo con EtOAc. La concentración de la capa orgánica a vacío seguida de la cromatografía ultrarrápida del residuo (gel de sílice, NH₃ 7N-MeOH/DCM al 7%) produjo el producto.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,66 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,79 - 7,92 (m, 4 H), 4,56 (br. s., 1 H), 4,31 - 4,42 (m, 3 H), 3,56 - 3,76 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,58 (br. s., 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 2 H), 1,73 (br. s., 2 H), 1,38 - 1,54 (m, 4 H).

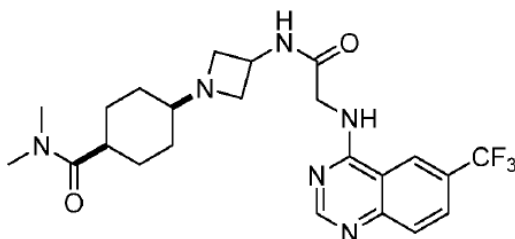
Ejemplo 127: N-etil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida



La reacción de N-etil-4-oxociclohexanocarboxamida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,97 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,25 (d, J=16,93 Hz, 5 H) 1,48 (br. s., 2 H) 1,67 (br. s., 2 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,17 (br. s., 1 H) 2,74 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 3,01 (m, J=7,07, 5,81 Hz, 2 H) 3,43 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 4,12 (d, J=5,56 Hz, 2 H) 4,17 - 4,30 (m, 1 H) 7,61 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,97, 1,39 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,05 (t, J=5,43 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉F₃N₆O₂: 478,23; encontrado: 479 (M+H).

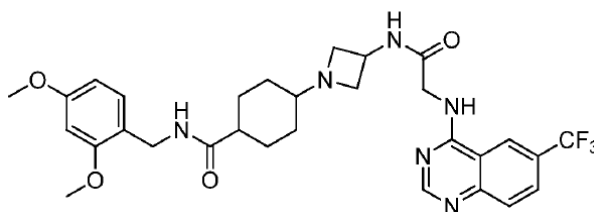
Ejemplo 128: (1s,4s)-N,N-dimetil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida



La reacción de N,N-dimetil-4-oxociclohexanocarboxamida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 1,31 (t, J=7,83 Hz, 6 H) 1,43 (br. s., 2 H) 1,75 (br. s., 1 H) 2,16 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 2,74 (br. s., 1 H) 2,79 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 3,46 (br. s., 2 H) 4,13 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,25 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,00 (t, J=5,68 Hz, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₃H₂₉F₃N₆O₂: 478,23; encontrado: 479 (M+H).

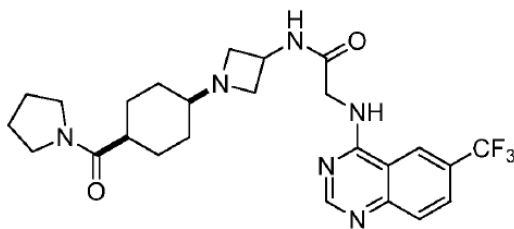
Ejemplo 129: N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(3-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida



La reacción de N-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxociclohexanocarboxamida con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,23 - 1,46 (m, 4 H) 1,49 - 1,62 (m, 2 H) 1,65 - 1,81 (m, 2 H) 2,05 - 2,13 (m, 1 H) 2,72 - 2,84 (m, 2 H) 3,52 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,73 - 3,78 (m, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,16 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,19 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,28 - 4,41 (m, 1 H) 6,44 (dd, J=8,21, 2,40 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=2,53 Hz, 2 H) 7,06 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,40 (br. s., 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₃₀H₃₅F₃N₆O₄: 600,27; encontrado: 601 (M+H).

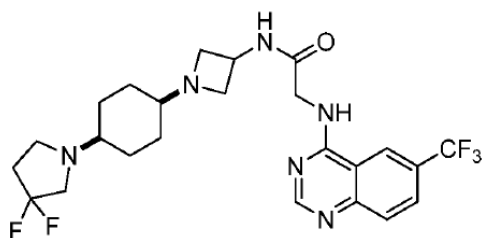
Ejemplo 130: N-(1-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexanona con N-(azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,39 - 1,67 (m, 3 H) 1,72 - 1,82 (m, 4 H) 1,86 - 1,91 (m, 0 H) 2,52 (br. s., 1 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,29 (t, J=6,82 Hz, 2 H) 3,41 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 1 H) 4,01 - 4,16 (m, 1 H) 4,20 (d, J=5,56 Hz, 2 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,68 (br. s., 1 H) 7,91 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₅H₃₁F₃N₆O₂: 504,25; encontrado: 505 (M+H).

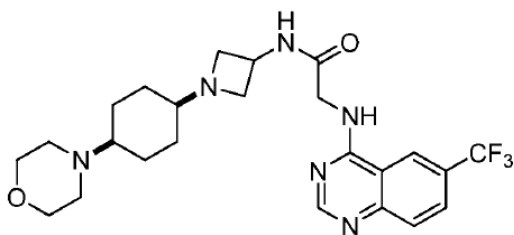
Ejemplo 131: N-(1-((1s,4s)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-ciclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (MeOD) δ: 1,29 1,47 (m, 6 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 2,04 - 2,26 (m, 4 H) 2,69 (t, J=6,97 Hz, 2 H) 2,77 - 2,85 (m, 2 H) 2,86 (s, 1 H) 2,89 (s, 1 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 4,17 (s, 2 H) 4,35 (quin, J=6,72 Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,00 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₂₉F₅N₆O: 512,23; encontrado: 513 (M+H).

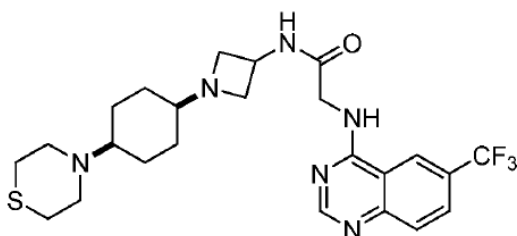
Ejemplo 132: N-(1-((1s,4s)-4-morfolinociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-morfolinociclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

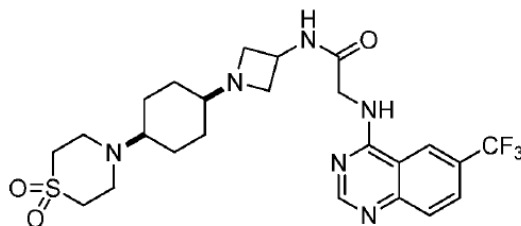
¹H RMN (ACETONITRILÓ-d₃) δ: 1,22 - 1,34 (m, 2 H) 1,40 (m, J=12,38 Hz, 2 H) 1,45 - 1,68 (m, 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 4 H) 2,76 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 4 H) 4,16 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,33 (sxt, J=6,92 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 7,84 - 7,94 (m, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₂: 492,25; encontrado: 493 (M+H).

Ejemplo 133: N-(1-((1s,4s)-4-tiomorfolinociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



La reacción de 4-tiomorfolinociclohexanona con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILÓ-d₃) δ: 1,16 - 1,38 (m, 4 H) 1,50 - 1,68 (m, 3 H) 2,24 (m, J=8,34 Hz, 1 H) 2,49 - 2,60 (m, 4 H) 2,64 - 2,80 (m, 6 H) 3,27 (s, 3 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 4,15 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,24 - 4,37 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,81 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆OS: 508,22; encontrado: 509 (M+H).

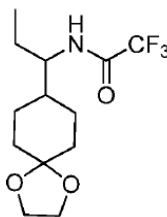
Ejemplo 134: N-(1-((1s,4s)-4-(1,1-dioxidotiormorfolino)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

La reacción de 4-óxido 1,1-dióxido de 4-(4-oxociclohexil)tiormorfolina con N-(azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 1, Etapa G) en presencia de TEA y NaBH(OAc)₃ como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, proporcionó el producto.

¹H RMN (ACETONITRILLO-d₃) δ: 1,21 - 1,43 (m, 4 H) 1,51 - 1,65 (m, 4 H) 2,11 - 2,16 (m, 1 H) 2,45 (m, J=10,61, 7,14, 3,38, 3,38 Hz, 1 H) 2,72 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 2,86 - 3,04 (m, 9 H) 3,48 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 4,15 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 4,32 (sxt, J=6,92 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H); ESI-MS (m/z): Calc. para C₂₄H₃₁F₃N₆O₃S: 540,21; encontrado: 541 (M+H).

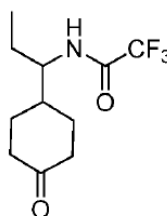
Ejemplo 135: 2,2,2-trifluoro-N-((S)-1-((1s,4R)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)propil)acetamida

Etapas A: N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-2,2,2-trifluoroacetamida



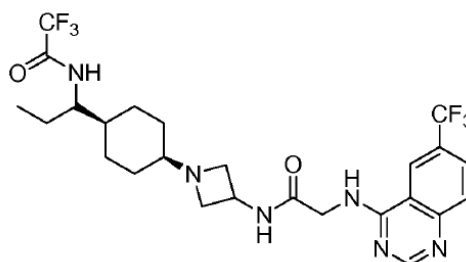
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (85,6 mg, 0,85 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoroacetilo (107 mg, 0,51 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se inactivó añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 89 mg (brutos) de N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo.

Etapas B: 2,2,2-trifluoro-N-(1-(4-oxociclohexil)propil)acetamida



Una solución de N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-2,2,2-trifluoroacetamida (89 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (2M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapla C: 2,2,2-trifluoro-N-((S)-1-((1S,4R)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)acetamida

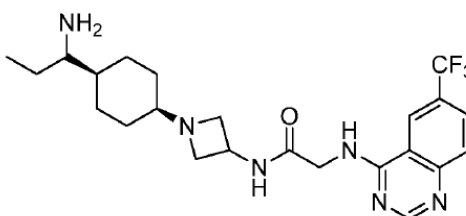


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(1-(4-oxociclohexil)propil)acetamida (66 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (126 mg, 0,29 mmol, 1,10 equiv) y TEA (27 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (201 mg, 0,95 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03%) y CH₃CN; Detector, UV 254nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 561 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,63(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,06-8,03(m, 1H), 7,91-7,88(d, J=8,7Hz,1H), 4,49-4,45(m, 1H), 4,28(s, 2H), 3,77-3,75(d, J=7,2Hz,1H), 3,67-3,62(m, 2H), 3,00-2,96(m, 2H), 2,31(s, 1H), 1,79-1,71(m, 1H), 1,48-1,36(m, 11H), 0,91-0,86(m, 3H).

Ejemplo 136: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-aminopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



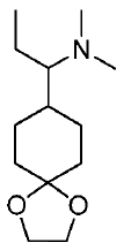
Una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(1-4-[3-(2-[6-(trifluorometil)quinazolin-4-il]aminoacetamido)azetidin-1-il]ciclohexil)propil)acetamida (preparada como en el Ejemplo 135, 40 mg, 0,07 mmol, 1,00 equiv) en metanol (5 ml) y carbonato potásico acuoso (2M, 10 ml) se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03%) y CH₃CN; Detector, UV 254nm. Esto dio como resultado 17,7 mg (49%) de N-(1-((1S,4s)-4-((R)-1-aminopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 465 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s,12H), 8,57 (s,1H), 8,07-8,03(m,1H), 7,91-7,88(d, J=8,7Hz,1H), 4,53-4,43(m,1H), 4,28(s, 2H), 3,67-3,55(m,2H), 2,93-2,88(m, 2H), 2,70-2,68(m,1H), 2,32(s,1H), 1,68-1,57(m, 11H), 1,46-1,41(m, 3H).

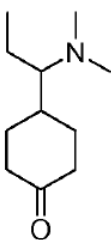
Ejemplo 137: N-(1-((1S,4s)-4-((R)-1-(dimetilamino)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida

Etapla A: (1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)dimetilamina



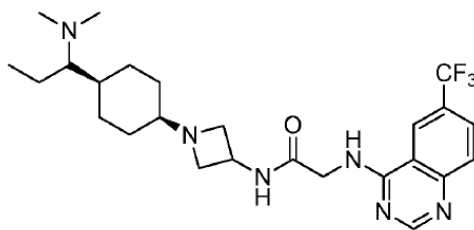
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml), HCHO (30%, 106 mg, 3,53 mmol, 2,50 equiv), AcOH (25 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) y NaBH(OAc)₃ (269 mg, 1,27 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, a continuación se inactivó añadiendo 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa B: 4-(1-(dimetilamino)propil)ciclohexanona



Una solución de (1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)dimetilamina (preparada como en la etapa anterior, 80 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (1M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa C: N-(1-((1S,4s)-4-((R)-1-(dimetilamino)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida

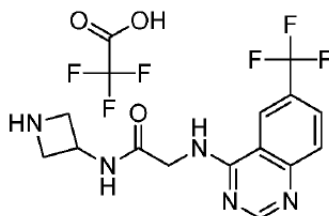


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de 4-(1-(dimetilamino)propil)ciclohexanona (preparada como en la etapa anterior, 60 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (158 mg, 0,36 mmol, 1,10 equiv) y TEA (33 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de NaBH(OAc)₃ (250 mg, 1,18 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Condiciones de HPLC: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃·H₂O al 0,03%) y CH₃CN; Detector, UV 254nm. LC-MS (ES, *m/z*) 493 [M+H]⁺.

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,64(s, 1H), 8,57(s,1H), 8,07-8,03(m,1H), 7,91-7,89 (d, $J=8,7\text{Hz}$,1H), 4,50-4,45(m,1H), 4,28(s, 2H), 3,63-3,61(m, 2H), 2,95-2,90(m, 2H), 2,30(m, 8H), 1,57-1,40(m, 11H), 1,00-0,95(m, 3H).

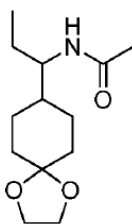
Ejemplo 138: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-acetamidopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: ácido N-(azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético



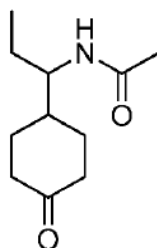
Una solución de 3-(2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa F) (1 g, 2,35 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TFA (25% en DCM, 1 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío, y se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapas B: N-(1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropil)acetamida



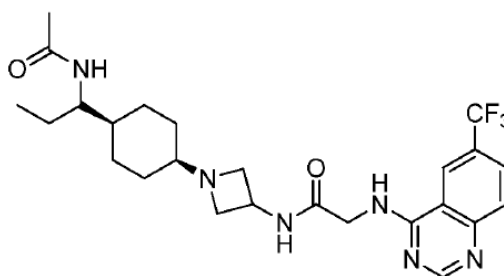
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (42,8 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió cloruro de acetilo (19,8 mg, 0,25 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas C: N-(1-(4-oxociclohexil)propil)acetamida



Una solución de N-(1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropil)acetamida (preparada como en la etapa anterior, 39 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) en CH_3CN (5 ml) y HCl (1M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa D: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-acetamidopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



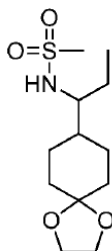
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de N-(1-(4-oxociclohexil)propil)acetamida (preparada como en la etapa anterior, 31 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como se describe en la Etapa A, 76 mg, 0,17 mmol, 1,10 equiv) y TEA (15,9 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,57 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃.H₂O al 0,03%) y CH₃CN; Detector, UV 254nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8,64(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,08-8,05(m, 1H), 7,92-7,90(d, J=8,8Hz, 1H), 4,57-4,52(m, 1H), 4,30(s, 2H), 4,04(s, 2H), 3,760(s, 1H), 3,60-3,50(d, J=40,4Hz, 2H), 2,84(s, 1H), 1,97(s, 3H), 1,70-1,1,49(m, 10H), 1,35-1,29(m, 1H), 0,95-0,80(m, 3H).

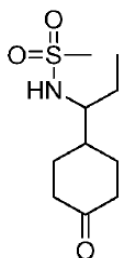
Ejemplo 139: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(metilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: N-(1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)propil)metanosulfonamida



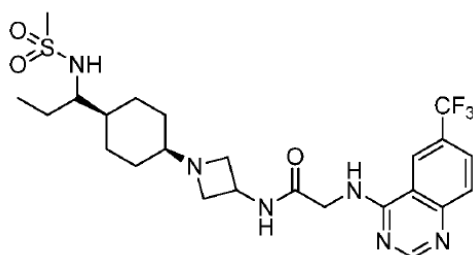
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (42,8 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió cloruro de metanosulfonilo (29,1 mg, 0,25 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa B: N-(1-(4-oxociclohexil)propil)metanosulfonamida



Una solución de N-(1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropil)metanosulfonamida (preparada como en la etapa anterior, 38 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (2M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas C: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(metilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



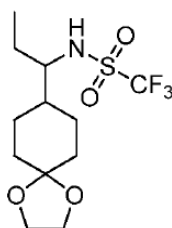
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de N-(1-(4-oxociclohexil)propil)metanosulfonamida (preparada como en la etapa anterior, 29 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (60 mg, 0,14 mmol, 1,10 equiv) y TEA (13 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (95 mg, 0,45 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío. El producto bruto (80 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03%) y CH₃CN (CH₃CN al 25% hasta el 65% en 8 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% durante 1,9 minutos, hasta el 25% en 0,1 minutos, manteniendo al 25% durante 0,9 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 543 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,63(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,06-8,03(m, 1H), 7,79-7,88(d, J=28,2Hz, 1H), 4,50-4,45(m, 1H), 4,28(s, 2H), 3,67-3,62(m, 2H), 3,18(s, 1H), 2,96-2,91(m, 5H), 2,32(s, 1H), 1,68-1,43(m, 11H), 0,97-0,93(m, 3H).

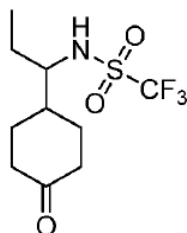
Ejemplo 140: 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(trifluorometilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida

Etapas A: N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



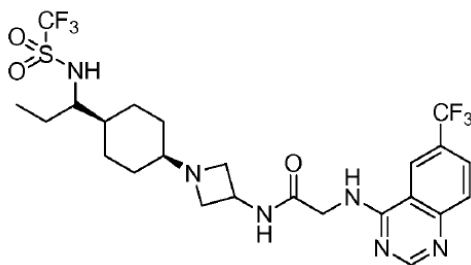
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (42,8 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió trifluorometanosulfonato de (trifluorometano)sulfonilo (72 mg, 0,26 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa B: trifluoro-N-(1-(4-oxociclohexil)propil)metanosulfonamida



Una solución de N-(1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (preparada como en la etapa anterior, 47 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (2M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa C: 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(trifluorometilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida



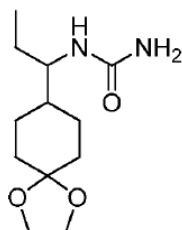
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de trifluoro-N-(1-(4-oxociclohexil)propil)metanosulfonamida (preparada como en la etapa anterior, 30 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (50,5 mg, 0,12 mmol, 1,10 equiv) y TEA (11 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (80 mg, 0,38 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, a continuación se concentró a vacío. El producto bruto (60 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03%) y CH₃CN (CH₃CN al 25% hasta el 45% en 8 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% durante 1,9 minutos, hasta el 25% en 0,1 minutos, manteniendo al 25% durante 0,9 minutos); Detector, UV 254nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 597 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,64(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,08-8,05(m, 1H), 7,93-7,90(d, J=8,7Hz, 1H), 4,62-4,59(d, J=6,9Hz, 1H), 4,3214,25(d, J=19,2Hz, 4H), 3,95(s, 2H), 3,39-3,37(d, J=4,5Hz, 1H), 3,24-3,21(d, J=3,2Hz, 1H), 1,78-1,30(m, 11H), 0,98-0,93(m, 3H).

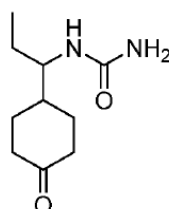
Ejemplo 141: 1-((R)-1-((1S,4S)-4-(3-(2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)propil)urea

Etapa A: (1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)urea



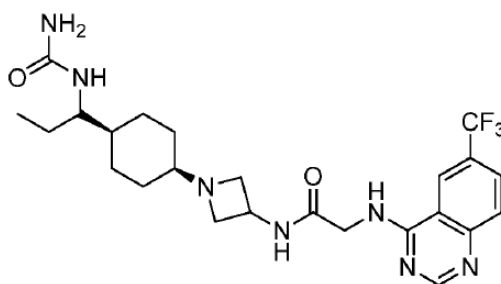
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv) en agua (3 ml) y KOCN (38 mg, 0,47 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C. La solución resultante se enfrió y se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa B: 1-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea



Una solución de (1-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilpropil)urea (preparada como en la etapa anterior, 89 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (2 ml) y HCl (2M, 2 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa C: 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-ureidopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida



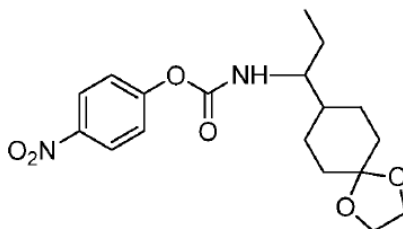
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de 1-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea (preparada como en la etapa anterior, 62 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (151 mg, 0,34 mmol, 1,10 equiv) y TEA (32 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (239 mg, 1,13 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. A continuación se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03%) y CH₃CN; Detector, UV 254nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 508 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz CD₃OD) δ 8,64(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,07-8,04(m, 1H), 7,92-7,89(d, J=8,7Hz, 1H), 4,61(s, 3H), 4,50-4,45(m, 1H), 4,28(s, 2H), 3,70-3,66(m, 2H), 3,56-3,50(m, 1H), 3,09-3,01(m, 2H), 2,36(s, 1H), 1,63-1,44(m, 9H), 1,35-1,30(m, 2H), 1,24-0,92(m, 3H).

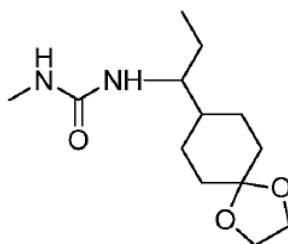
Ejemplo 142: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-(3-metilureido)propil)ciclohexil)azetidín-3-il-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapas A: N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)carbamato de 4-(hidroxinitroso)fenilo



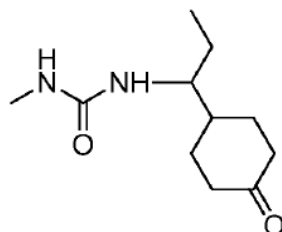
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), TEA (53,4 mg, 0,53 mmol, 2,50 equiv). Seguidamente se añadió clorocarbonato de 4-nitrofenilo (53,9 mg, 0,27 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de bicarbonato sódico (1M). La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas B: 1-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-3-metilurea



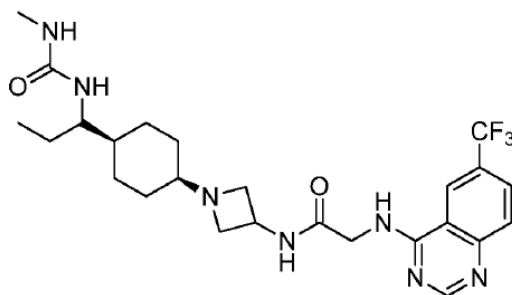
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de N-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)carbamato de 4-(hidroxinitroso)fenilo (preparado como en la etapa anterior, 88 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml), clorhidrato de metanamina (32,3 mg, 0,47 mmol, 2,00 equiv), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (62 mg, 0,48 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de bicarbonato sódico (1M). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapas C: 1-metil-3-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 1-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-3-metilurea (preparada como en la etapa anterior, 48 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (2 ml), cloruro de hidrógeno (acuoso, 2M) (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato potásico (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapa D: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(3-metilureido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



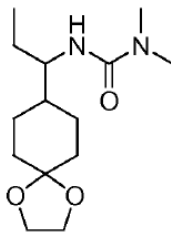
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de 1-metil-3-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea (preparada como en la etapa anterior, 35 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido 2,2,2-trifluoroacético de N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (80 mg, 0,18 mmol, 1,10 equiv), TEA (17 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (126 mg, 0,59 mmol, 3,60 equiv). Se dejó que la solución resultante reaccionara, con agitación, durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo 5 μm , 19x150mm Prep C012(T); fase móvil, Fase A: agua con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0,03% Fase B: CH_3CN ; Detector, UV 254nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523

^1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,63(s,1H), 8,57(s,1H), 8,07-8,03(m,1H), 7,91-7,88(d, J=8,7Hz,1H), 4,51-4,42(m,1H), 4,28(s,2H), 3,67-3,62(m,2H), 3,56-3,51(m,1H), 2,95(s,2H), 2,69(s,3H), 2,31(s,1H), 1,64-1,30(m, 11H).

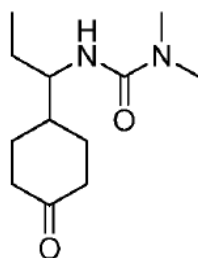
Ejemplo 143: N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(3,3-dimetilureido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

Etapa A: 1-(1-{1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il}propil)-3,3-dimetilurea



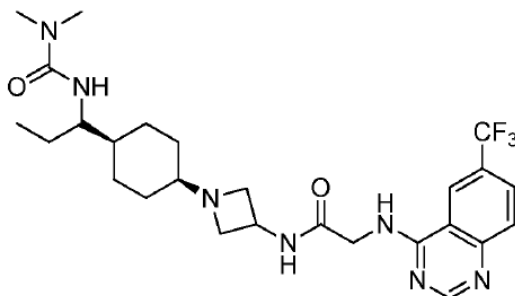
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de clorhidrato de 1-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilpropan-1-amina (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa B) (50 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y TEA (42,8 mg, 0,42 mmol, 2,00 equiv). Seguidamente se añadió cloruro dimetilcarbámico (27,5 mg, 0,25 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa B: 1,1-dimetil-3-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea



Una solución de 1-(1,1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il-propil)-3,3-dimetilurea (preparada como en la etapa anterior, 36 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN (5 ml) y HCl (2M, 1 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de bicarbonato sódico acuoso (1M). La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas C: N-(1-((1R,4S)-4-((S)-1-(3,3-dimetilureido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

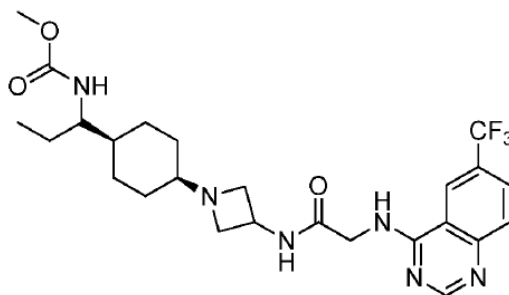


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de 1,1-dimetil-3-(1-(4-oxociclohexil)propil)urea (preparada como en la etapa anterior, 28 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (59,9 mg, 0,14 mmol, 1,10 equiv) y TEA (12,5 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (95 mg, 0,45 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (80 mg) se purificó con HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03% y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 50% en 8 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% durante 1,9 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% durante 0,9 minutos). Detector, UV 220 nm y 254 nm Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 536 [M+H]⁺.

¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8,64(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,07-8,04(d, J=10,4Hz, 1H), 7,92-7,90(d, J=8,8Hz, 1H), 5,62-5,64(d, J=8,8Hz, 1H), 4,49-4,43(m, 1H), 4,29(s, 2H), 3,63-3,61(d, J=6,8Hz, 3H), 2,95(s, 8H), 2,30(s, 1H), 1,66-1,60(m, 2H), 1,54-1,33(m, 9H), 0,90-0,86(m, 3H).

Ejemplo 144: ((S)-1-((1S,4R)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)carbamato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocaron una solución de 1-(4-oxociclohexil)propilcarbamato de metilo (preparado como en el Ejemplo 104, Etapa D) (31 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml), ácido N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)acetamida 2,2,2-trifluoroacético (preparado como en el Ejemplo 1, Etapa G) (70,3 mg, 0,16 mmol, 1,10 equiv) y TEA (15 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de adición de NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0,52 mmol, 3,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. A continuación se concentró a vacío. El producto bruto (80 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep fenilo, 5 µm, 19x150mm; fase móvil, agua (NH₃H₂O al 0,03% y CH₃CN (CH₃CN al 30%

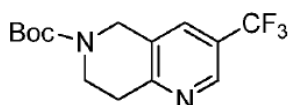
hasta el 60% en 8 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% durante 1,9 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% durante 0,9 minutos). Detector, UV 220 nm y 254 nm Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 523 $[M+H]^+$.

1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,52(s, 1H), 8,46(s, 1H), 7,95-7,93(d, $J=8,8Hz$, 1H), 4,37-4,33(m, 1H), 4,17(s, 2H), 3,53-3,48(m, 5H), 3,27-3,26(d, $J=3,2Hz$, 1H), 2,82-2,79(m, 2H), 2,16(s, 1H), 1,50-1,19(m, 11H), 0,78(s, 3H).

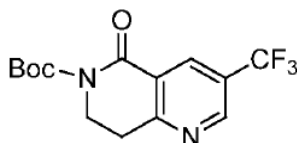
Ejemplos 145 y 146: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida y N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida

Etapas A: 3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



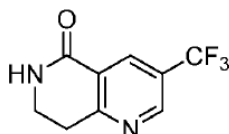
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de clorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (5 g, 18,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (40 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (4,76 g, 21,83 mmol, 1,20 equiv) y trietilamina (5,45 g, 53,96 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, y a continuación, se lavó con 2x30 ml de H_2O . Las porciones orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50-1:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapas B: 5-oxo-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 3,84 g, 0,01 mol, 1,00 equiv) en $CCl_4/CH_3CN=10/1$ (66 ml), una solución de peryodato sódico (8,135 g, 38,01 mmol, 3,00 equiv) en agua (20 ml) y cloruro de rutenio(III) hidratado (0,992 g, 0,30 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, y a continuación, la mezcla se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 . Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50-1:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

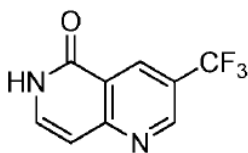
Etapas C: 3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 5-oxo-3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 2,7 g, 8,54 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 g) y CF_3COOH (4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1x50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapas D: 3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

5



10

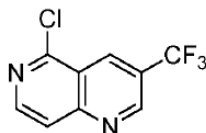
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (preparada como en la etapa anterior, 1,7 g, 7,87 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (20 ml) y 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2,68 g, 11,81 mmol, 1,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:2). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

15

20

Etapas E: 5-cloro-3-(trifluorometil)-1,6-naftiridina

25



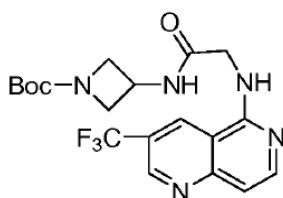
30

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (preparada como en la etapa anterior, 1 g, 4,67 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (10 ml) y tricloruro de fosforilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

35

Etapas F: 3-(2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

40



45

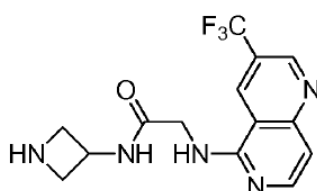
50

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una solución de 5-cloro-3-(trifluorometil)-1,6-naftiridina (preparada como en la etapa anterior, 23,3 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) en diglima (3 ml), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E) (27 mg, 0,12 mmol, 1,20 equiv) y trietilamina (30 mg, 0,30 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris.

55

Etapas G: N-(azetidina-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamida (sal de TFA)

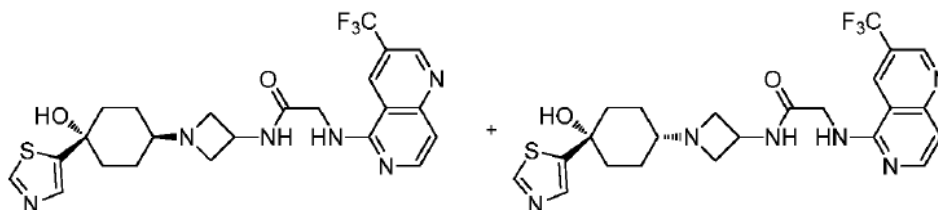
60



65

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-(2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 20 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml) y CF₃COOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa H: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida y N-(1-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de N-(azetidín-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, 325 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), 4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexanona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, etapa C) (197 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv) y trietilamina (303 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación, la mezcla se concentró a vacío. El producto bruto resultante (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-PreP-HPLC-005(Waters)): Columna, Atlantis T35 μm, 19x150mm HPrepC-014(T)186003698 011238204113 05; fase móvil, Fase A: agua con 50 ml de NH₄CO₃ Fase B: Gradiente; Detector, UV 254nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos de color amarillo claro.

Para N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 9,159(d, J=1,8Hz, 1H), 9,062-9,068(m, 1H), 8,902(s, 1H), 8,224(d, J=6Hz, 1H), 7,822(s, 1H), 7,175-7,197(m, 1H), 4,445-4,492(m, 1H), 4,215(s, 2H), 3,611-3,663(m, 2H), 2,962-3,012(m, 2H), 2,330(s, 1H), 2,181-2,253(m, 2H), 1,721-1,886(m, 4H), 1,306-1,351(m, 2H).

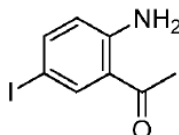
Para N-(1-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+1]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 9,1615(d, J=2,1Hz, 1H), 9,0745(d, J=0,9Hz, 1H), 8,860(s, 1H), 8,233(d, J=6Hz, 1H), 7,730(s, 1H), 7,191(d, J=6Hz, 1H), 4,478-4,525(m, 1H), 4,226(s, 2H), 3,664-3,716(m, 2H), 3,078-3,102(m, 2H), 1,518-1,609(m, 2H), 2,231(m, 1H), 2,035 (d, J=12,6Hz, 2H), 1,763-1,802(m, 2H), 1,680-1,713(m, 2H).

Ejemplo 147: N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida

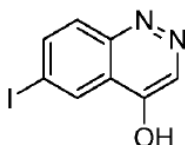
Etapa A: 1-(2-amino-5-yodofenil)etanona



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 1-(2-aminofenil)etanona (11 g, 81,48 mmol, 1,00 equiv) en HCl 1N (300 ml). Seguidamente se añadió una solución de HCl (14,5 g, 89,51 mmol, 1,10 equiv) en HCl 2N (50 ml) gota a gota con agitación a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en un baño de agua/hielo. El sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con 200 ml de acetato de etilo:MeOH (10:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón.

Etapa B: 6-yodocinolin-4-ol

5

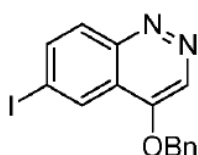


10

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 1-(2-amino-5-yodofenil)etanona (preparada como en la etapa anterior, 6,5 g, 24,90 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (150 ml) y HCl 1N (49 ml, 2,00 equiv) y NaNO₂ (2,3 g, 27,06 mmol, 1,10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, y a continuación, se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua helada. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón.

15 *Etapas C: 4-(benciloxi)-6-yodocinolina*

20



25

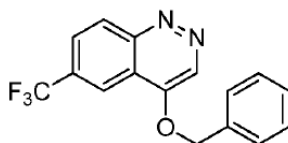
30

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 6-yodocinolin-4-ol (preparado como en la etapa anterior, 6,5 g, 23,90 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (120 ml), 1-(bromometil)benceno (4,4 g, 25,88 mmol, 1,10 equiv) y Cs₂CO₃ (5,47 g, 16,78 mmol, 0,70 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x100 ml de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

35

Etapas D: 4-(benciloxi)-6-(trifluorometil)cinolina

40



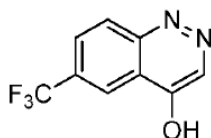
45

50

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó CuI (6,4 g, 33,68 mmol, 1,20 equiv), una solución de KF (1,97 g, 33,97 mmol, 1,20 equiv) en 1-metilpirrolidin-2-ona (250 ml), TMS-CF₃ (4,828 g, 34,00 mmol, 1,20 equiv) y 4-(benciloxi)-6-yodocinolina (preparada como en la etapa anterior, 10,2 g, 28,18 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 30 ml de amoníaco y 300 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x300 ml de éter, y las porciones en éter combinadas se lavaron con 2x200 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón.

Etapas E: 6-(trifluorometil)cinolin-4-ol

55



60

65

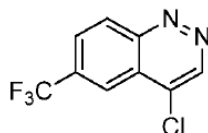
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 4-(benciloxi)-6-(trifluorometil)cinolina (preparada como en la etapa anterior, 18,1 g, 59,54 mmol, 1,00 equiv) en metanol/acetato de etilo (80/40 ml) y Pd/C al 10% (1,8 g). Se introdujo hidrógeno en la mezcla anterior. En atmósfera de H₂, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelliFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil H₂O:CH₃CN=100% aumentando a H₂O:CH₃CN=60% en el plazo de

50 minutos; Detector, UV 254 nm. Se obtuvieron 5 g de producto. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 215 $[M+H]^+$.

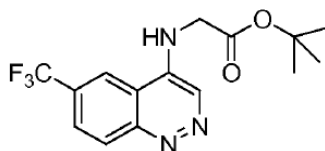
1H RMN (300MHz, DMSO) δ 13,790 (s, 1H), 8,287(s, 1H), 8,068-8,104(m, 1H), 7,883(s, 1H), 7,783(d, J=9Hz, 1H).

Etapa F: 4-cloro-6-(trifluorometil)cinolina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 6-(trifluorometil)cinolin-4-ol (preparado como en la etapa anterior, 1,8 g, 8,41 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo (30 ml) y tricloruro de fosforilo (12,78 g, 84,08 mmol, 10,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

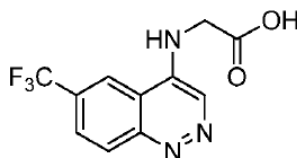
Etapa G: 2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetato de terc-butilo



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 4-cloro-6-(trifluorometil)cinolina (preparada como en la etapa anterior, 260 mg, 1,12 mmol, 1,00 equiv) en 2-metoxietil éter (2 ml), 2-aminoacetato de terc-butilo (187 mg, 1,12 mmol, 1,10 equiv) y trietilamina (339 mg, 3,36 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 4 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x10 ml de salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

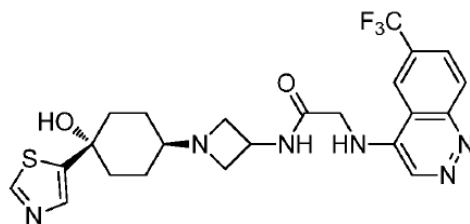
LC-MS (ES, m/z) 328 $[M+H]^+$.

Etapa H: ácido 2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acético



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 200 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml) y CF_3COOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a continuación, se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

Etapa I: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó una solución de ácido 2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acético (preparado como en la etapa anterior, 70 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml), EDC (65 mg, 0,34 mmol, 1,10 equiv), HOBT (38 mg, 0,28 mmol, 1,10 equiv), trietilamina (78 mg, 0,77 mmol, 3,00 equiv) y 1-(3-aminociclobutil)-4-(tiazol-5-il)piperidin-4-ol (preparado como en el Ejemplo 162, Etapa F) (65 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN; Fase A: agua con TFA al 0,05% Fase B: gradiente de CH₃CN; Detector. Se obtuvieron 16 mg de producto. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+H]⁺.

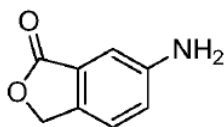
¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,912(s, 1H), 8,690(s, 1H), 8,609(s, 1H), 8,300-8,330(d, J=9Hz, 1H), 8,023-8,058(m, 1H), 7,839(s, 1H), 4,586(s, 1H), 4,481-4,528(m, 1H), 4,240(s, 2H), 3,749-3,799(m, 2H), 3,199(m, 2H), 2,508(s, 1H), 2,213-2,274(m, 2H), 1,755-1,944(m, 4H), 1,304-1,387(m, 2H).

Ejemplos 148 y 149: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida

Etapa A: 6-nitroisobenzofuran-1(3H)-ona

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2.000 ml, se colocó una solución de isobenzofuran-1(3H)-ona (130 g, 970,15 mmol, 1,00 equiv) en ácido sulfúrico (200 ml). Seguidamente se añadió una solución de nitrato potásico (196 g, 1,94 mol, 1,39 equiv) en ácido sulfúrico (600 ml) gota a gota con agitación a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con 5x800 ml de H₂O. Esto dio como resultado 136 g (brutos) de 6-nitroisobenzofuran-1(3H)-ona como un sólido blanco.

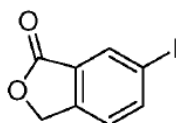
Etapa B: 6-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2.000 ml, se colocó una solución de 6-nitroisobenzofuran-1(3H)-ona (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 136 g, 759,78 mmol, 1,00 equiv) en agua (50 ml), Fe (126,4 g), acetato de etilo (500 ml), ácido acético (180 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60°C en un baño de aceite. Se añadieron 500 ml de bicarbonato sódico a la mezcla resultante. La solución resultante se extrajo con 5x500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 500 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 150 [M+H]⁺.

Etapa C: 6-yodoisobenzofuran-1(3H)-ona

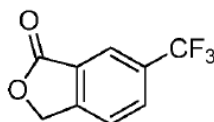


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2.000 ml, se colocó una solución de 6-aminoisobenzofuran-1(3H)-ona (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 56 g, 375,84 mmol, 1,00 equiv) en H₂O/HCl (600 ml), se añadió una solución de NaNO₂ (31,1 g, 450,72 mmol, 1,70 equiv) en agua (200 ml) gota a gota a 0 grados, una solución de KI (124,8 g, 751,81 mmol, 2,00 equiv) y CuI (17,85 g, 93,95 mmol, 0,20 equiv) en agua (200 ml), a una

temperatura inferior a 20 grados. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó en 200 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 500 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/éter de petróleo (50:1-5:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 261 [M+H]⁺.

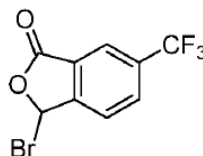
Etapa D: 6-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó yoduro de cobre(I) (30 g, 157,89 mmol, 2,00 equiv), una solución de 2,2 difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (30 g, 144,23 mmol, 2,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 ml) y 6-yodoisobenzofuran-1(3H)-ona (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 20 g, 76,92 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El avance de la reacción se controló mediante GCMS. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 15 ml de amoníaco. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo 3x50 ml. La capa orgánica combinada se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 203 [M+H]⁺.

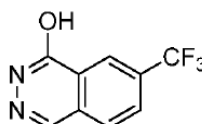
Etapa E: 3-bromo-6-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3H)-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 6-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3H)-ona (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 5,5 g, 27,23 mmol, 1,00 equiv) en CCl₄ (10 ml), NBS (5,8 g, 32,58 mmol, 1,20 equiv) y AIBN (0,45 g, 0,10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 65°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, se lavó con 60 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 281 [M+H]⁺.

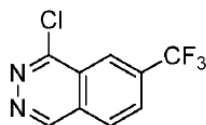
Etapa F: 1-bromo-7-(trifluorometil)ftalazina



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 3-bromo-6-(trifluorometil)isobenzofuran-1(3H)-ona (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 8,5 g, 30,36 mmol, 1,00 equiv) en etanol (30 ml) y N₂H₄.H₂O (6 g, 111,11 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con H₂O/CH₃CN (1-bromo-7-(trifluorometil)ftalazina). Esto dio como resultado 1,2 g (18%) de 1-bromo-7-(trifluorometil)ftalazina como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 215 [M+H]⁺.

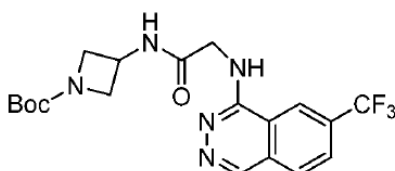
Etapa G: 1-cloro-7-(trifluorometil)ftalazina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 7-(trifluorometil)ftalazin-1-ol (preparado como se ha descrito en la etapa anterior, 1,6 g, 7,48 mmol, 1,00 equiv) y POCl₃ (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano, se lavó con 3x5 ml de H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con CH₃CN/H₂O (10:4). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 233 [M+H]⁺.

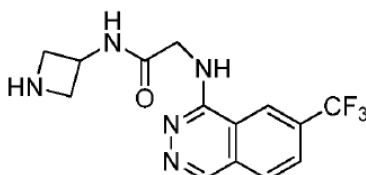
Etapla H: 3-(2-(6-(trifluorometil)ftalazin-5-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 1-cloro-7-(trifluorometil)ftalazina (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 1,5 g, 6,47 mmol, 1,00 equiv) en 2-metoxietil éter (10 ml), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E) (1,5 g, 6,55 mmol, 1,22 equiv) y trietilamina (1,95 g, 19,31 mmol, 2,99 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El avance de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con CH₃CN:H₂O (3:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 415 [M+H]⁺.

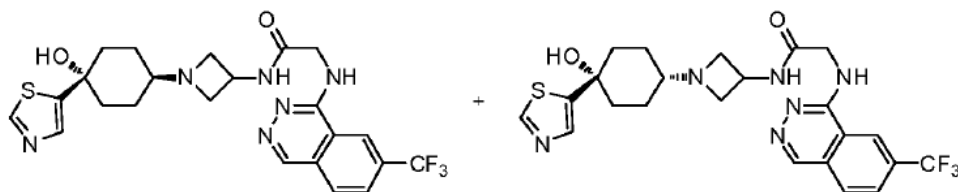
Etapla I: N-(azetidin-3-il)-2-(7-(trifluorometil)ftalazin-1-ilamino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 3-(2-(7-(trifluorometil)ftalazin-1-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se ha descrito en la etapa anterior, 160 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (1 ml). Seguidamente se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 325 [M+H]⁺.

*Etapla J: N(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida y N(1-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida*



En un vial de 8 ml, se colocó N-(azetidin-3-il)-2-[[7-(trifluorometil)ftalazin-1-il]amino]acetamida (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 150 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv) diclorometano (5 ml), 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexan-1-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) (110 mg, 0,56 mmol, 1,21 equiv) y NaB(OAc)₃ (391 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, TFA/CH₃CN=10 aumentando a TFA/CH₃CN=70 en el plazo de 12 minutos; Detector, UV 254 nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos blancos.

Para N-(1-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) 1,279-1,353(2H,m), 1,726-1,889(4H,m), 2,185-2,269(2H,m), 2,231-2,344(1H,m), 2,970-3,021(2H,m), 3,612-3,664(2H,m), 4,275(2H,s), 4,449-4,496(1H,m), 4,596(1H,s), 7,824(1H,s), 8,135-8,198(2H,m), 8,693(1H,s), 8,909(1H,s), 9,019(1H,s).

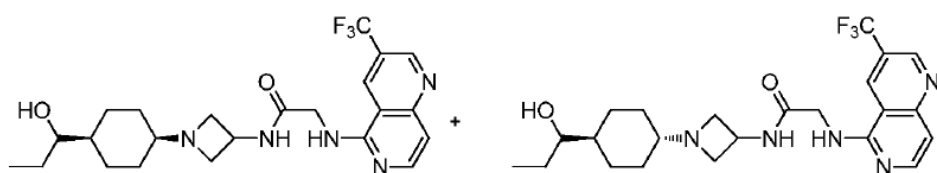
Para N-(1-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 9,028(s, 1H), 8,861(s, 1H), 8,703(s, 1H), 8,169-8,173(m, 2H), 7,736(s, 1H), 4,286(s, 2H), 4,506(m, 1H), 3,669-3,721(m, 2H), 3,060-3,112(m, 2H), 2,040(d, J=12,6Hz, 1H), 1,822(d, J=3,3Hz, 2H), 1,552-1,686(m, 4H), 1,525(m, 2H).

Ejemplos 150 y 151:

N-(1-((1*R*,4*s*)-4-((*S*)-1-hidroxi-1-propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida y N-(1-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-1-hidroxi-1-propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de N-(azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 146, etapa G) (325 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), 4-(1-hidroxi-1-propil)ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 25, Etapa B) (170 mg, 1,09 mmol), Na-BH(OAc)₃ (636 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv) y trietilamina (303 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-PreP-HPLC-005(Waters)): Columna, Atlantis T35 μm, 19x150mm HPrepC-014(T) 186003698 011238204113 05; fase móvil, Fase A: agua con 50 ml de NH₄CO₃ Fase B: gradiente de CH₃CN; Detector, UV 254nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos blancos.

Para N-(1-((1*R*,4*s*)-4-((*S*)-1-hidroxi-1-propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 466 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 9,045(s, 1H), 8,955(s, 1H), 8,115(d, J=4,8Hz, 1H), 7,077(d, J=4,8Hz, 1H), 4,360-4,394(m, 1H), 4,107(s, 2H), 3,562(s, 2H), 2,232(s, 1H), 1,177-1,492(m, 12H), 0,842-0,860(m, 3H).

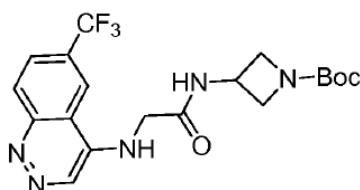
Para N-(1-((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 466 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ9,1595(d, J=0,6Hz, 1H), 9,064-9,071(m, 1H), 8,226(d, J=6Hz, 1H), 7,178-7,201(m, 1H), 4,479-4,526(m, 1H), 4,220(s, 2H), 3,73-3,76(m, 2H), 3,115-3,201(m, 3H), 2,147(m, 1H), 1,849-1,952 (m, 3H), 1,864-1,878(m, 1H), 1,356-1,525(m, 4H), 1,062-1,164(m, 6H).

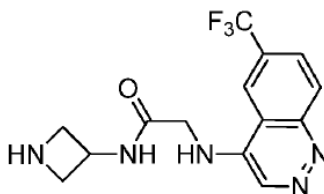
Ejemplo 152: N-(1-(4-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamida

Etapas A: 3-(2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



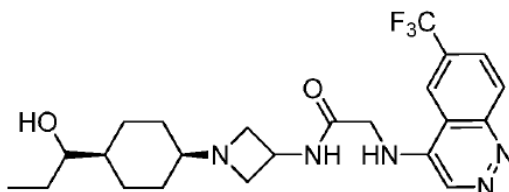
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 4-cloro-6-(trifluorometil)cinolina (preparada como se describe en el Ejemplo 147, Etapa F) (700 mg, 3,00 mmol) en 2-metoxietil éter (10 ml), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (687 mg, 3,00 mmol) del Ejemplo 1, Etapa E y trietilamina (909 mg, 9,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con CH₃CN:H₂O (0 ~ 40%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapas B: N-(azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-(2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) y CF₃COOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas C: Síntesis de N-(1-(4-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de N-(azetidín-3-il)-2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamida (preparada como en la etapa anterior, 450 mg, 1,38 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (30 ml), 4-(1-hidroxiopropil)ciclohexanona (como se describe en el Ejemplo 25, Etapa B) (216 mg, 1,38 mmol, 1,00 equiv), NaBH(OAc)₃ (877 mg, 4,14 mmol, 3,00 equiv) y trietilamina (418 mg, 4,14 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 40% en 13

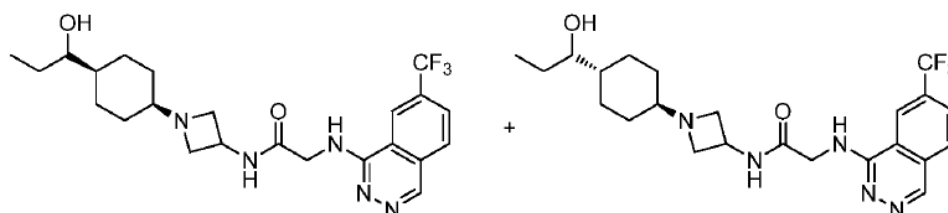
minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% en 1,4 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES, m/z) 466 $[M+H]^+$.

1H RMN (300MHz $CDCl_3$) δ 8,691 (s, 1H), 8,601(s, 1H), 8,302-8,332(d, $J=9$ Hz, 1H), 8,026-8,056(d, $J=9$ Hz, 1H), 4,476-4,522(m, 1H), 4,232(s, 2H), 3,635-3,684(m, 2H), 2,937-2,984(m, 2H), 2,301(s, 1H), 1,287-1,656(m, 11H), 0,940-0,989(m, 3H).

Ejemplos 153 y 154:

N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó N-(azetidín-3-il)-2-[[7-(trifluorometil)ftalazin-1-il]amino]acetamida (preparada como en el Ejemplo 148, Etapa I) (100 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 ml), 4-(1-hidroxiopropil)ciclohexan-1-ona (como se describe en el Ejemplo 25, Etapa B) (67 mg, 0,43 mmol, 1,40 equiv), triacetoxiborohidruro sódico (261 mg) y TEA (73 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, TFA/ $CH_3CN=10$ aumentando a TFA/ $CH_3CN=100$ en el plazo de 9 minutos; Detector, UV 254 nm. El compuesto N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida se aisló como un sólido amarillo claro, y la N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida se aisló como un sólido blanco.

Para N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 466 $[M+H]^+$.

1H RMN (CD_3OD , ppm) 0,930-0,980 (3H, m), 1,373-1,508(11H, m), 2,300(1H, m), 2,962(2H, m), 3,336(1H, m), 3,644(2H, m), 4,277(2H, s), 4,489(1H, m), 8,164(2H, d), 8,697(1H, s), 9,021(1H, s).

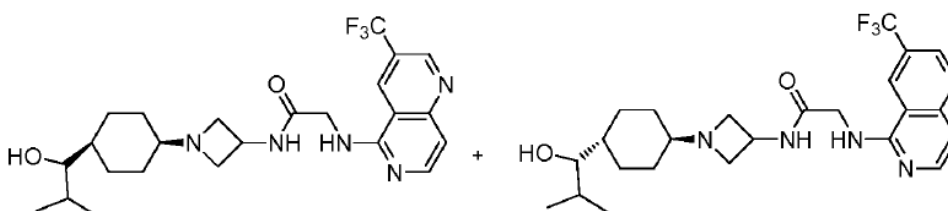
Para N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 466 $[M+H]^+$.

1H RMN (CD_3OD , 300MHz) δ 9,021(s, 1H), 8,697(s, 1H), 8,164(2H, $J=1,5$ Hz, d), 4,489(m, 1H), 4,277(s, 2H), 3,644(m, 2H), 3,336(m, 1H), 2,962(m, 2H), 2,300(m, 1H), 1,373-1,508(m, 11H), 0,930-0,980 (m, 3H).

Ejemplo 155 y 156:

N-(1-((1R,4s)-4-((S)-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una solución de N-(azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 146, Etapa G) (325 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 7, Etapa B) (170 mg, 1,00 mmol), Na-BH(OAc)₃ (636 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv) y trietilamina (303 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 40% en 13 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% en 1,4 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. El compuesto N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)acetamida se aisló como un sólido amarillo claro, y la N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)acetamida se aisló como un sólido verde.

Para N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 480 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OH) δ 9,157-9,162(d, J=1,5Hz, 1H), 9,071(s, 1H), 8,228(d, J=6Hz, 1H), 7,19(d, J=6Hz, 1H), 4,467-4,490(m, 1H), 4,219(s, 2H), 3,640-3,688(m, 2H), 3,208-3,230(m, 1H), 2,996(s, 2H), 2,324(s, 1H), 1,767-1,790(m, 1H), 1,337-1,548(m, 9H), 0,949(d, J=6,6Hz, 3H), 0,844(d, J=6,6Hz, 3H).

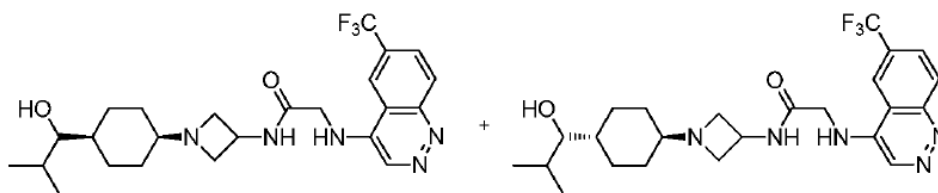
Para N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 480 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OH) δ 9,166(1H, s), 9,073(1H, s), 8,234(d, J=4,2Hz, 1H), 7,199(d, J=4,8Hz, 1H), 4,474-4,509(m, 1H), 4,221(s, 2H), 3,667-3,930(m, 2H), 2,947-3,154(m, 3H), 1,611-2,065(m, 6H), 1,368(s, 1H), 1,153-1,185(m, 4H), 1,068(s, 6H).

Ejemplos 157 y 158:

N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida y N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de N-(azetidin-3-il)-2-(6-(trifluorometil)cinolin-4-ilamino)acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 152, Etapa B) (150 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml), 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanona (preparada como en el Ejemplo 7, Etapa B) (54 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv), NaBH(OAc)₃ (135 mg, 0,64 mmol, 3,00 equiv) y trietilamina (97 mg, 0,96 mmol, 2,08 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 40% en 13 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% en 1,4 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos de color amarillo claro.

Para N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 480 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OH) δ 8,684(s, 1H), 8,602(s, 1H), 8,310(d, J=9Hz, 1H), 8,030(d, J=12,6Hz, 1H), 4,456-4,591(m, 2H), 4,234(s, 2H), 3,721-3,746(m, 2H), 3,11-3,207(m, 3H), 2,439(s, 1H), 1,311-1,815(m, 11H), 0,847-0,963(m, 6H).

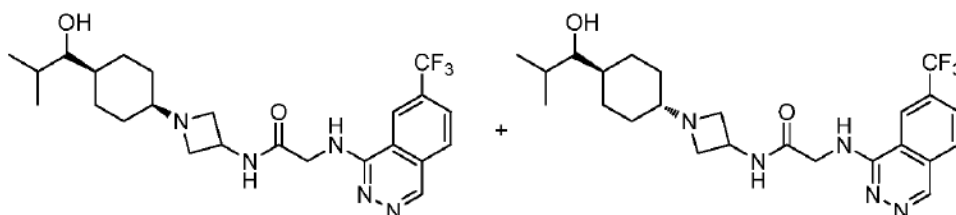
Para N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 480 $[M+H]^+$.

1H RMN (300MHz, CD_3OH) δ 8,693(s, 1H), 8,608(s, 1H), 8,319(d, $J=9Hz$, 1H), 8,025-8,061(m, 1H), 4,501-4,549(m, 1H), 4,238(s, 2H), 3,773-3,802(m, 2H), 3,195-3,336(m, 2H), 2,948-2,987(m, 1H), 2,201-2,215(m, 1H), 1,172-1,952(m, 11H), 1,006-1,096(m, 6H).

Ejemplos 159 y 160:

N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida



En un vial de 8 ml, se colocó N-(azetidín-3-il)-2-[[7-(trifluorometil)ftalazin-1-il]amino]acetamida (preparada como en el Ejemplo 148, Etapa I) (150 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 ml), 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexan-1-ona (preparada como en el Ejemplo 7, Etapa B) (100 mg, 0,59 mmol, 1,27 equiv, 98,2%), triacetoxiborohidruro sódico (391 mg, 1,84 mmol, 4,00 equiv) y trietilamina (140 mg, 1,38 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con 1 ml de H_2O y se concentró a vacío. El producto bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, TFA/ $CH_3CN=10$ aumentando a TFA/ $CH_3CN=70$ en el plazo de 12 minutos; Detector, UV 254 nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos blancos.

Para N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 480 $[M+H]^+$.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) 0,843-0,857 (3H, m), 0,939-0,962 (3H, m), 1,339 (1H, m), 1,434-1,6124 (9H, m), 1,781-1,816 (1H, m), 2,309 (1H, m), 2,982 (2H, s), 3,196-3,234 (1H, m), 3,634-3,658 (2H, m), 4,278 (2H, s), 4,469-4,869 (1H, m), 8,168-8,173 (2H, d), 8,700 (1H, s), 9,024 (1H, s).

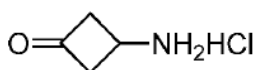
Para N-(1-((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 480 $[M+H]^+$.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,025 (s, 1H), 8,698 (s, 1H), 8,173 (s, 2H), 4,475-4,523 (m, 1H), 4,277(s, 2H), 3,660-3,719 (m, 2H), 3,059-3,096 (m, 2H), 2,939-2,978 (m, 1H), 1,150-2,077 (m, 11H), 0,920-1,077 (m, 3H), 0,889-0,911 (m, 3H).

Ejemplos 161 y 162: N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida

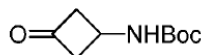
Etapa A: 3-aminociclobutanona



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (4,28 g, 37,54 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (40 ml) y cloruro de tionilo (12 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Seguidamente se añadió una solución de NaN_3 (4,6 g, 70,77 mmol, 1,98 equiv) en

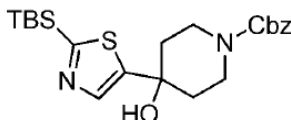
agua (40 ml) gota a gota con agitación a 0°C en 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 70°C. La solución resultante se diluyó con 100 ml de DCM, se lavó con 3x50 ml de bicarbonato sódico/H₂O, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 800 mg (25%) de 3-aminociclobutanona como un aceite amarillo.

5 *Etapas B: 3-oxociclobutilcarbamato terc-butilo*



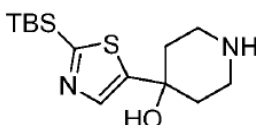
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-aminociclobutanona (preparada como en la etapa anterior) (250 mg, 2,94 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml), trietilamina (351 mg, 3,48 mmol) y (Boc)₂O (697 mg, 3,20 mmol, 1,09 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3x10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 *Etapas C: 4-(2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo*



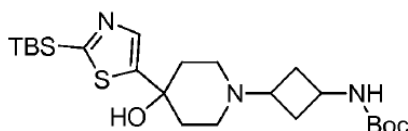
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 100 ml, se colocó una solución de 2-(terc-butildimetilsilil)tiazol (1,58 g, 7,94 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (40 ml). Seguidamente se añadió n-BuLi (3,7 ml, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a -78°C en 1 hora. Después de media hora, se añadió el 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,85 g, 7,94 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C en 0,5 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78°C en un baño de nitrógeno líquido. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x100 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/petróleo (1:20:1:1). Esto dio como resultado 2 g (58%) de 4-(2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo como aceite amarillo.

40 *Etapas D: 4-(2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)piperidin-4-ol*



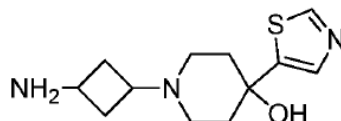
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 4-(2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (preparado como en la etapa anterior) (3 g, 6,94 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 ml) y paladio sobre carbono (0,3 g). Se introdujo hidrógeno en la mezcla anterior. En atmósfera de H₂, la solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

55 *Etapas E: 3-(4-(2-(terc-butildimetilsilil)tiazol-5-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)ciclobutilcarbamato de terc-butilo*



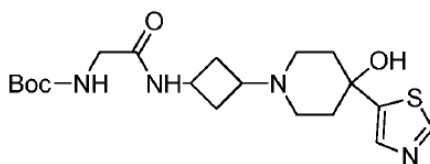
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 4-(2-(terc-butildimetilsilil)thiazol-5-il)piperidin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (1 ml), 3-oxociclobutylcarbamato terc-butilo (preparado como en la etapa B, 128,8 mg, 0,70 mmol, 1,00 equiv) y NaBH(OAc)₃ (273 mg, 1,29 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 4 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x5 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x5 ml de salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa F: 1-(3-aminociclobutil)-4-(thiazol-5-il)piperidin-4-ol



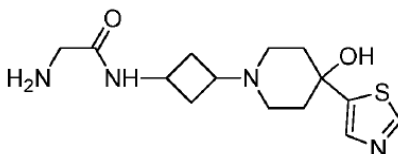
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 3-(4-(2-(terc-butildimetilsilil)thiazol-5-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)ciclobutylcarbamato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior) (950 mg, 2,03 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y CF₃COOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa G: 2-(3-(4-hidroxi-4-(thiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo



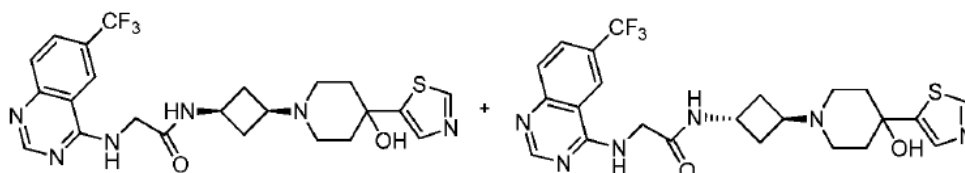
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)acético (899 mg, 5,14 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml), EDC·HCl (1 g, 5,21 mmol, 1,10 equiv), HOBT (756 mg, 5,60 mmol, 1,10 equiv), trietilamina (1,5 g, 14,85 mmol, 3,00 equiv) y 1-(3-aminociclobutil)-4-(thiazol-5-il)piperidin-4-ol (preparado como en la etapa anterior) (1,3 g, 5,14 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1-1:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa H: 2-amino-N-(3-(4-hidroxi-4-(thiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 2-(3-(4-hidroxi-4-(thiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutilamino)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (1,48 g, 3,6 mmol) en diclorometano (20 ml) y CF₃COOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa I: N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(thiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida y N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(thiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida



En un vial de 25 ml, se colocó una solución de 2-amino-N-(3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida (preparada como se ha descrito en la etapa anterior, 394 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv) en 2-metoxietil éter (10 ml), 4-cloro-6-(trifluorometil)quinazolina (294 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv) y trietilamina (385 mg, 3,81 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a 120°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 40% en 13 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% en 1,4 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. Se aislaron los compuestos del título como sólidos amarillos.

Para N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida:

LC-MS 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OH) δ 8,639(s, 1H), 8,581(s, 1H), 8,030-8,066(m, 1H), 7,8985(d, J=8,7Hz, 1H), 7,789(s, 1H), 4,281-4,322(m, 3H), 3,043-3,139(m, 1H), 2,752-2,851(m, 2H), 2,340-2,435(m, 4H), 1,988-2,230(m, 6H).

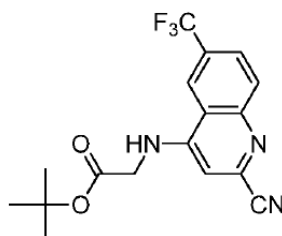
Para N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, m/z) 507 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,906(s, 1H), 8,643(s, 1H), 8,578(s, 1H), 8,033-8,068(1H, s), 7,9005(d, J=8,7Hz, 1H), 7,781-7,783(d, J=0,6Hz, 1H), 4,281(s, 2H), 4,072-4,122(m, 1H), 2,428-2,769(m, 7H), 1,832-2,149(m, 6H).

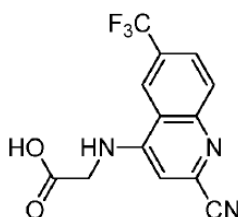
Ejemplos 163 y 164: 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida y 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida

Etapas A: 2-(2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)acetato de terc-butilo



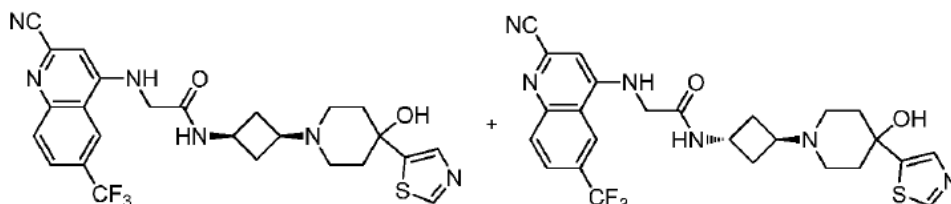
En un vial de 25 ml, se colocó una solución de 4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo (238 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (2 ml), PyBrOP (217 mg, 0,47 mmol, 1,10 equiv), trietilamina (354 mg, 3,50 mmol, 2,50 equiv) y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo (217 mg, 1,30 mmol, 1,30 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 25 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1-1:10). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapas B: ácido 2-(2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)acético



En un vial de 25 ml, se colocó una solución de 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)acetato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 80 mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (10 ml) y CF₃COOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco

Etapa C: 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida y 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)-N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de ácido 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-ilamino)acético (preparado como en la etapa anterior, 29 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml), EDC (23 mg, 0,12 mmol, 1,12 equiv), HOBT (16,2 mg, 0,12 mmol, 1,12 equiv), trietilamina (30,5 mg, 0,30 mmol, 2,82 equiv) y 1-(3-aminociclobutil)-4-(tiazol-5-il)piperidin-4-ol (preparado como en el Ejemplo 162, Etapa F) (25 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19x100mm; fase móvil, agua y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 40% en 13 minutos, hasta el 100% en 0,1 minutos, mantenido al 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 0,1 minutos, manteniendo al 30% en 1,4 minutos); Detector, UV 220 nm y 254 nm. Se obtuvieron los compuestos del título como sólidos amarillos.

Para 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 531 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,916(s, 1H), 8,657(s, 1H), 7,958-8,061(m, 2H), 7,791(s, 1H), 6,834(s, 1H), 4,097-4,146(m, 3H), 2,751-2,837(m, 3H), 2,508-2,653(m, 4H), 1,915-2,161(m, 6H).

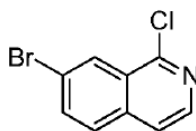
Para 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidin-1-il)ciclobutil)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 531 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,916(s, 1H), 8,657(s, 1H), 7,958-8,061(m, 2H), 7,791(s, 1H), 6,834(s, 1H), 4,097-4,146(m, 3H), 2,751-2,837(m, 3H), 2,508-2,653(m, 4H), 1,915-2,161(m, 6H).

Ejemplos 165 y 166: N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida

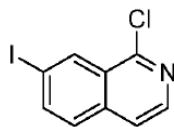
Etapa A: 7-bromo-1-cloroisoquinolina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 7-bromoisoquinolin-1-ol (1,0 g, 4,46 mmol, 1,00 equiv) en POCl₃ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a 80°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM, se lavó con 3x10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ES, *m/z*) 243 [M+H]⁺.

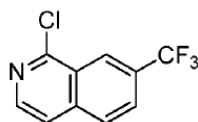
Etapa B: 1-cloro-7-yodoisoquinolina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 7-bromo-1-cloroisoquinolina (preparada como en la etapa anterior, 520 mg, 2,15 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (10 ml). Seguidamente se añadió *n*-BuLi (0,85 ml, 1,25 equiv) gota a gota con agitación a -78°C en 2 minutos. Se dejó que la solución resultante reaccionara, con agitación, durante 40 minutos más a -80°C. A esto se añadió a una solución de I₂ (541 mg, 2,14 mmol, 1,25 equiv) en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota con agitación a -78°C en 1 minuto. Se dejó que la mezcla de reacción reaccionara, con agitación, durante la noche a 25°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 1 ml de agua. El residuo se diluyó con 40 ml de DCM, se lavó con 3x15 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:50). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 290 [M+H]⁺.

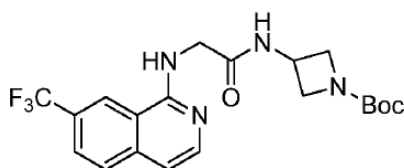
Etapas C: 1-cloro-7-(trifluorometil)isoquinolina



En un tubo sellado de 8 ml, se colocó fluoruro potásico (300 mg, 5,17 mmol, 6,00 equiv, 100%), yoduro de cobre(I) (900 mg, 4,66 mmol, 5,50 equiv, 100%), trimetil(trifluorometil)silano (720 mg, 5,07 mmol, 5,00 equiv, 100%), NMP (3 ml, 100%) y una solución de 1-cloro-7-yodoisoquinolina (preparada como en la etapa anterior, 250 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv, 100%) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 120°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x10 ml de solución saturada de KI, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:50). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 232 [M+H]⁺.

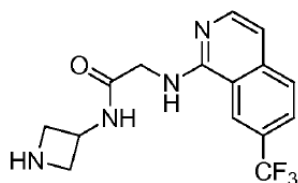
Etapas D: 3-(2-(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un tubo sellado de 8 ml, se colocó 1-cloro-7-(trifluorometil)isoquinolina (preparada como en la etapa anterior, 433 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E) (460 mg, 2,01 mmol, 1,18 equiv), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmol, 0,05 equiv), Cs₂CO₃ (1.500 mg, 4,60 mmol, 1,77 equiv), BINAP (30 mg, 0,05 mmol, 0,04 equiv) y tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 100°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

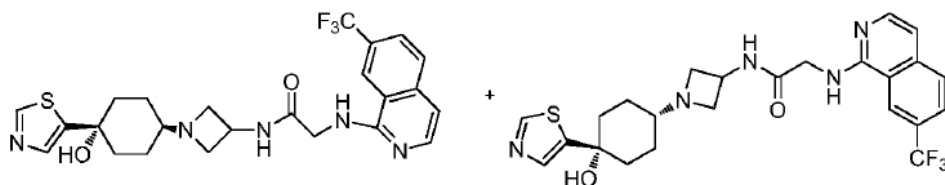
LC-MS (ES, *m/z*) 425 [M+H]⁺.

Etapas E: N-(azetidin-3-il)-2-(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-ilamino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 3-(2-(7-(trifluorometil)isoquinolin-1-ilamino)acetamido)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado como en la etapa anterior, 100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml). Seguidamente se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0°C en 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.
LC-MS (ES, *m/z*) 325 [M+H]

Etapas F:
N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamida (preparada como en la etapa anterior, 70 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexan-1-ona (preparada como se describe en el Ejemplo 26, Etapa C) (80 mg, 0,41 mmol, 1,85 equiv), TEA (105 mg, 1,04 mmol, 4,73 equiv) y triacetoxiborohidruro sódico (210 mg, 0,99 mmol, 4,52 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 120 minutos a 25°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (0,1 g) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#waters 2761-1): Columna, Sunfire PrepC18, 5 µM, 19x100mm; fase móvil, agua en NH₄HCO₃ al 0,05% y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 73% en 8 minutos, hasta el 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 2 minutos); Detector, 254 nm/220 nm. Se obtuvieron los compuestos del título como sólidos blancos.

Para N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 506 [M+H]⁺.

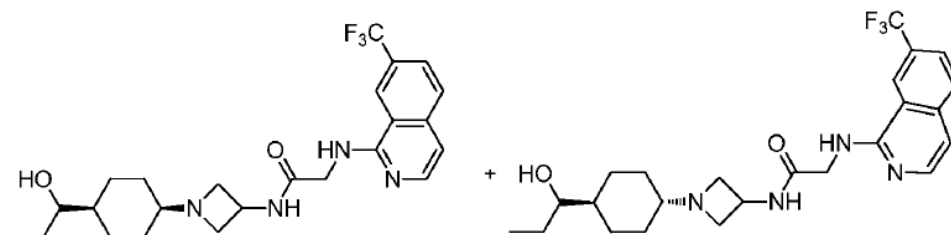
¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,90(s, 1H), 8,60(s, 1H), 7,99(d, J=6,0 Hz, 1H), 7,80-7,95(m, 3H), 7,08(d, J=6,0 Hz, 1H), 4,40-4,56(m, 1H), 4,20(s, 2H), 3,63(t, J=7,2 Hz, 2H), 2,99(t, J=7,2 Hz, 2H), 2,30-2,38(m, 1H), 2,15-2,29(m, 2H), 1,70-1,90(m, 4H), 1,24-1,40(m, 2H).

Para N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 506 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,861(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,10(d, J=5,7 Hz, 1H), 7,90-7,87(m, 2H), 7,73(s, 1H), 7,09(s, J=5,7 Hz, 1H), 4,51(t, J= 7,2 Hz, 1H), 4,21(s, 2H), 3,69(t, J=6,6 Hz, 2H), 3,00-3,14(m, 2H), 2,16-2,29(s, 1H), 1,97-2,08(m, 2H), 1,76-1,88(m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,45-1,61(m, 2H).

Ejemplos 167 y 168: N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida y N-(1-((1S,4r)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida



En un tubo sellado de 8 ml, se colocó una solución de 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexan-1-ona (preparada como en el Ejemplo 25, Etapa B) (70 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml), *N*-(azetidin-3-il)-2-[[7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il]amino]acetamida (preparada como en el Ejemplo 166, Etapa E) (50 mg, 0,15 mmol, 0,34 equiv), TEA (0,1 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (150 mg, 0,71 mmol, 1,58 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 25°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con 10 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (0,1 g) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Waters 2761-1): Columna, Sunfire Prep18, 5 µm, 19x100mm; fase móvil, agua en NH₄HCO₃ al 0,05% y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 47% en 14 minutos, hasta el 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 2 minutos); Detector, 254 nm/220 nm. Se obtuvieron 0,01 g de producto. El compuesto *N*-(1-((1*S*,4*S*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida se aisló como un sólido blanquecino, y la *N*-(1-((1*R*,4*R*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida se aisló como un sólido amarillo claro.

Para *N*-(1-((1*R*,4*S*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 465 [M+H]⁺.

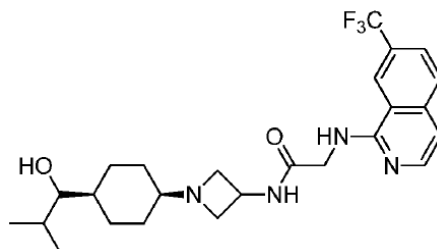
¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,25(s, 1H), 8,08(d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,79(m, 2H), 7,45-7,63(b, 1H), 7,03(d, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,35(s, 1H), 4,53-4,70(m, 1H), 4,27-4,35(m, 2H), 3,71-3,80(m, 2H), 3,30-3,60(m, 2H), 2,66(s, 1H), 1,30-1,92(m, 12H), 0,90-1,01(m, 3H).

Para *N*-(1-((1*R*,4*S*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida:

LC-MS (ES, *m/z*) 465 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,60(s, 1H), 7,99(d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,82-7,95(m, 2H), 7,08(d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,47-4,57(m, 1H), 4,20(s, 2H), 3,79-3,90(m, 2H), 3,16-3,25(m, 1H), 2,25-2,36(m, 1H), 1,81-1,98(m, 3H), 1,65-1,76(m, 1H), 1,45-1,60(m, 1H), 1,32-1,43(m, 1H), 1,20-1,31(m, 1H), 0,90-1,10(m, 7H).

Ejemplo 169: *N*-(1-((1*R*,4*S*)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó una solución de *N*-(azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida (preparada como en el Ejemplo 166, Etapa E) (120 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml), 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexanona (como se describe en el Ejemplo 7, Etapa B) (115 mg, 0,74 mmol, 1,99 equiv), NaBH(OAc)₃ (360 mg, 1,70 mmol, 4,58 equiv) y TEA (180 mg, 1,78 mmol, 4,81 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 25°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con 20 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (0,2 g) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18 5µm, 19x100mm; fase móvil, agua en NH₄HCO₃ al 0,05% y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 73% en 8 minutos,

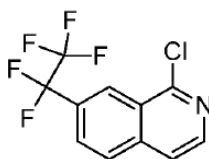
hasta el 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 2 minutos); Detector, UV 254 nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, m/z) 479 $[M+1]^+$, 502 $[M+Na]^+$.

1H RMN (300MHz, CD_3OD) δ 8,61(s, 1H), 7,99(d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,82-7,96(m, 2H), 7,08(d, $J=5,7$ Hz, 1H), 4,862-4,875(m, 2H), 4,45-4,55(m, 1H), 4,20(s, 2H), 3,60-3,70(m, 2H), 3,04-3,10(m, 1H), 2,79-2,97(m, 2H), 2,29(s, 1H), 1,70-1,80(s, 1H), 1,30-1,65(m, 10H), 0,95(d, $J=12,0$ Hz, 3H), 0,85(d, $J=12,0$ Hz, 3H).

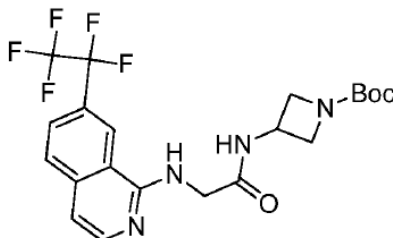
Ejemplo 170: N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxiopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(perfluoroetil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida

EtapA A: 1-cloro-7-(pentafluoroetil)isoquinolina



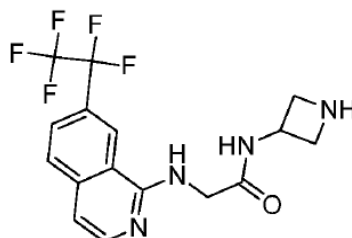
En un tubo sellado de 8 ml, se colocó CuI (900 mg, 4,73 mmol, 5,47 equiv), KF (0,3 g), trimetil(trifluorometil)silano (720 mg, 5,06 mmol, 5,86 equiv) y NMP (4 ml), 1-cloro-7-yodoisoquinolina (250 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv, 30%). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 120°C. La solución resultante se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x5 ml de solución saturada de KI, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:10). Esto dio como resultado 0,142 g (50%) de 1-cloro-7-(trifluorometil)isoquinolina como un sólido amarillo y 0,142 g (18%) de 1-cloro-7-(pentafluoroetil)isoquinolina como un sólido amarillo.

EtapA B: 3-(-2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



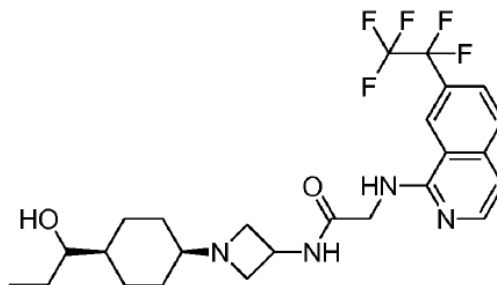
En un tubo sellado de 8 ml, se colocó 1-cloro-7-(pentafluoroetil)isoquinolina (preparada como en la etapa anterior, 282 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), 3-(2-aminoacetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa E) (250 mg, 1,09 mmol, 1,09 equiv), CS_2CO_3 (1,0 g, 3,07 mmol, 3,06 equiv), BINAP (24 mg, 0,04 mmol, 0,04 equiv), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,04 mmol, 0,04 equiv) y tol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto dio como resultado 0,12 g (25%) de 3-(2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido marrón.

EtapA C: N-(azetidín-3-il)-2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamida



En un tubo sellado de 8 ml, se colocó una solución de 3-(2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (preparado como en la etapa anterior, 100 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml), TFA (0,5 g). La solución resultante se agitó durante 5 horas a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se lavó con 3x5 ml de éter. Esto dio como resultado 0,12 g (brutos) de N-(azetidin-3-il)-2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamida como un sólido blanco.

Etapas D: N-(1-((1R,4S)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(perfluoroetil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida



En un tubo sellado de 8 ml, se colocó una solución de N-(azetidin-3-il)-2-[[7-(pentafluoroetil)isoquinolin-1-il]amino]acetamida (preparada como en la etapa anterior, 100 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (3 ml), 4-(1-hidroxipropil)ciclohexan-1-ona (como se describe en el Ejemplo 25, Etapa B) (75 mg, 0,48 mmol, 1,80 equiv), TEA (150 mg, 1,48 mmol, 5,55 equiv) y triacetoxiborohidruro sódico (300 mg, 1,42 mmol, 5,30 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25°C. A continuación, la reacción se interrumpió añadiendo 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x10 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con 10 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (0,1 g) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#waters 2761-1): Columna, Sunfire PrepC18, 5 µm, 19x100mm; fase móvil, agua en NH₄HCO₃ al 0,05% y CH₃CN (CH₃CN al 30% hasta el 73% en 8 minutos, hasta el 100% en 2 minutos, hasta el 30% en 2 minutos); Detector, 254 nm/220 nm. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (ES, *m/z*) 515 [M+H]⁺.

¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 8,58(s, 1H), 8,00(d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,92(d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,82(d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,08(d, *J*=5,7 Hz, 1H), 4,45-4,55(m, 1H), 4,19(s, 2H), 3,60-3,70(m, 2H), 2,90-3,10(m, 2H), 2,30(s, 1H), 1,20-1,70(m, 12H), 0,90-1,00(m, 3H).

Ejemplo 171: DATOS BIOLÓGICOS *IN VITRO*

Los compuestos de la invención se sometieron a diversos ensayos biológicos representativos. Los resultados de estos ensayos pretenden ilustrar la invención de manera no limitativa.

Ensayo de unión del receptor MCP-1 en células THP-1

se obtuvieron células THP-1 de la línea celular de monocitos humanos de la colección americana de cultivos tipo (Manassas, Va., EE.UU.). Las células THP-1 se cultivaron en RPMI-1640 (RPMI: medio de crecimiento de cultivo celular Roswell Park Memorial Institute Medium) complementado con suero bovino fetal al 10% en atmósfera de CO₂ al 5% humidificada a 37°C. La densidad celular se mantuvo entre 0,5 x 10⁶ células/ml.

Las células THP-1 se incubaron con MCP-1 marcada con ¹²⁵I, 0,5 nM (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc., Boston, Mass.) en presencia de distintas concentraciones de MCP-1 no marcada (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) o de compuesto de ensayo durante 2 horas a 30°C en una placa de 96 pocillos. A continuación, se recolectaron las células en una placa de filtro, se secaron, y se añadieron a cada pocillo 20 µl de Microscint 20. Se realizó el recuento de placas en un contador de centelleo y luminiscencia TopCount NXT (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc., Boston, Mass.). Los valores testigo (sólo tampón) se restaron de todos los valores y los valores de las tratadas con fármaco se compararon con los valores de las tratadas con vehículo. Se utilizó 1 µM de MCP-1 frío para la unión no específica.

En la Tabla 1 se enumeran los valores de CI₅₀ para la inhibición de la unión de MCP-1 a CCR2 obtenidos para los compuestos de ensayo de la invención. Cuando no se obtuvo un valor de CI₅₀ para un compuesto particular, el porcentaje de inhibición se proporciona a una concentración de ensayo de 25 µM.

ES 2 550 312 T3

Tabla 1: CI_{50} de la inhibición de la unión de MCP-1

Ejemplo	MCP1B (μ M)
1	0,004
2	0,005
3	0,022
(+) 4	0,024
(-) 4	0,008
5	0,014
(+) 6	0,025
(-) 6	0,008
7	0,009
(+) 8	0,044
(-) 8	0,010
9	0,009
10	0,009
11	0,012
12	0,021
13	0,010
14	0,015
15	0,049
16	0,035
17	0,058
18	0,010
19	0,016
20	0,058
21	0,172
22	0,064
23	0,714
24	0,028
25	0,099
26	0,072
27	0,017
28	0,023
29	0,033
30	0,209
31	0,300
32	0,690
33	0,140
34	0,073
35	0,270
36	0,075
37	0,235
38	0,160
39	0,231
40	0,078
41	0,670
42	0,210
43	0,510
44	0,520
45	0,390
46	0,810
47	0,160
48	0,300
49	0,950
50	0,810
51	0,037
52	0,064
53	0,350
54	0,720
55	0,015
56	0,550
57	0,280

ES 2 550 312 T3

5	58	0,091
	59	0,130
	60	0,040
	61	0,023
	62	0,009
10	63	0,039
	64	0,830
	65	0,005
	66	0,005
	67	0,006
15	68	0,006
	69	0,007
	70	0,009
	71	0,017
	72	0,021
20	73	0,055
	74	0,130
	75	0,011
	76	0,019
	77	0,056
25	78	0,015
	79	0,027
	80	0,022
	81	0,022
	82	0,050
30	83	0,010
	84	0,013
	85	0,040
	86	0,025
	87	0,039
35	88	0,007
	89	0,008
	90	0,013
	91	0,016
	92	0,016
40	93	0,021
	94	0,024
	95	0,028
	96	0,075
	97	0,089
45	98	0,753
	99	0,019
	100	0,028
	101	0,063
	102	0,880
50	103	0,530
	104	0,644
	105	0,014
	106	0,013
	107	0,015
55	108	0,019
	109	0,058
	110	0,068
	111	0,037
	112	0,081
60	113	0,120
	114	0,280
	115	0,340
	116	0,240
	117	0,100
65	118	0,085
	119	0,082
	120	0,083

5	121	0,098
	122	0,120
	123	0,130
	124	0,210
	125	0,220
	126	0,091
	127	0,200
10	128	0,360
	129	0,390
	130	1,000
	131	0,300
	132	0,190
15	133	0,200
	134	0,072
	135	2,98
	136	0,04
	137	5,04
20	138	1,9
	139	1,45
	140	3,00
	141	0,25
	142	1,23
25	143	13,84
	144	0,64
	145	>25
	146	0,38
	147	0,0092
30	148	0,02
	149	>25
	150	0,43
	151	>25
	152	0,53
35	153	0,015
	154	6,08
	155	>25
	156	0,43
	157	0,53
40	158	2,56
	159	8,29
	160	0,022
	161	>25
45	162	1,22
	163	2,6
	164	>25
	165	0,02
	166	>25
50	167	0,044
	168	>25
	169	0,035
	170	0,072

55

Ejemplo 172: Animales.

60 Se generan ratones knock-out para CCR2 de ratón/knock-in para CCR2 humano utilizando clones de células madre embrionarias 129Sv/Evbrd diana inyectadas en ratones C57BL/6. La expresión del transcrito *hCCR2* se confirma mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa realizada en ARN total de sangre y bazo de ratones knock-in para hCCR2 homocigotos. El retrocruzamiento al contexto genético C57BL/6 continuó hasta la octava generación. Se aloja a los ratones transgénicos en una instalación específica libre de patógenos, con control de temperatura, que mantiene un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Los ratones tienen libre acceso al agua y a los alimentos. Los procedimientos experimentales se llevan a cabo de conformidad con las normas institucionales para el cuidado de los animales y están autorizados por el comité institucional para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

65

Ejemplo 173: Ensayo murino de migración celular *in vivo*.

Se administra a los animales, por vía oral, vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día. Se somete a los animales a anestesia y laparotomía. Se eventra suavemente un asa distal del intestino delgado (5 cm de longitud) sobre una gasa estéril húmeda. Se administra, gota a gota, sobre la serosa del asa eventrada, MCP-1 humana sintética (1 mg/100 ml de PBS estéril) o PBS en solitario. Se coloca en el mesenterio un nudo de sutura para marcar el final de la zona tratada. Veinticuatro horas más tarde, se sacrifica al animal y se elimina el segmento de intestino más la zona adyacente. Se abre el tejido a lo largo del borde mesentérico, se sujeta plano y se elimina la mucosa. La capa de músculo restante se fija brevemente en EtOH al 100% y, a continuación, se tiñe utilizando reactivo de Hanker-Yates para detectar las células inmunitarias que contienen mieloperoxidasa. A 10 mpk, por vía oral dos veces al día, un compuesto se considera eficaz si la inhibición de la migración celular alcanza el 30% en comparación con los animales tratados con vehículo.

Ejemplo 174: Peritonitis inducida por tioglicolato en ratones.

Se administra a los animales, por vía oral, vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg, dos veces al día. Una hora más tarde, se inyecta a los animales por vía intraperitoneal tioglicolato estéril (25 ml/kg, i.p., Sigma) para inducir la peritonitis. Se trata a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2. En el instante temporal 72 horas, se lavan las cavidades peritoneales con 10 ml de solución salina estéril. Los recuentos totales de células en el líquido de lavado peritoneal se realizan con un microscopio y la diferenciación celular se realiza mediante análisis con Cytospin (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición de la peritonitis inducida por tioglicolato se calcula comparando el cambio en el número de leucocitos de los ratones tratados con antagonistas de CCR2 con el de los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 175: Atracción de monocitos hacia las vías respiratorias de ratones inducida por MCP-1

Se trata a los animales por vía oral con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día. Una hora más tarde, se administra a los animales por vía intranasal 4 µg de MCP-1 en solución salina estéril. Se trata a los animales por vía oral dos veces al día con vehículo o antagonistas de CCR2. Después de 48 horas, se sacrifica a los ratones mediante inyección intraperitoneal de solución de anestesia (pentobarbital sódico Sleepaway). Se realiza el lavado broncoalveolar total (BAL) utilizando 1,4 ml de PBS enfriado en hielo que contiene EDTA 3 mM. Los recuentos totales de células en el líquido BAL se realizan con un microscopio y la diferenciación celular se realiza mediante análisis con Cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición se calcula comparando el cambio en el número de recuentos totales de leucocitos (incluidos monocitos/macrófagos y linfocitos) de los ratones tratados con compuesto con el de los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si el porcentaje de inhibición alcanza el 30%.

Ejemplo 176: Insulinorresistencia y obesidad inducida por una dieta rica en grasas en ratones.

Se induce la obesidad en los animales mediante una dieta rica en grasas que obtiene aproximadamente el 60% de las calorías a partir de lípidos (D-12492; Research Diets Inc.), durante 10-24 semanas, a la edad de 7 semanas. Antes de la edad de 7 semanas, se alimenta a los animales con una dieta granulada convencional, en la que el 5% de las calorías se proporcionan en forma de grasa. Los animales obesos se asignan al azar en función del peso corporal y la masa adiposa. Se trata por vía oral a los animales obesos con vehículo o antagonistas de CCR2 a 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg, dos veces al día. Se controla el peso corporal y la ingesta de alimentos, y los niveles de glucosa en sangre en ayunas. La masa corporal se determina mediante un analizador de RMN (Burker Minispec). Se lleva a cabo la prueba de tolerancia a la insulina en animales sometidos a ayuno durante 3 horas. Después de una inyección de bolo intraperitoneal de insulina humana recombinante (1,5 U/kg), se miden las concentraciones de glucosa en sangre con un glucómetro antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección. Se realizan las pruebas de tolerancia a la glucosa después de una noche (17 horas) de ayuno. Se miden las concentraciones de glucosa en sangre antes y después de 15, 30, 60, 90, 120 minutos después de una dosis oral de glucosa disuelta en agua (1 g/kg). Se controla el análisis del gasto energético con un sistema completo de monitorización de animales de laboratorio. Después de 40 días de tratamiento con vehículo o antagonistas de CCR2, se sacrifica a los animales por asfixia con CO₂. Se calcula el porcentaje de pérdida de peso comparando los cambios en el peso corporal de los ratones tratados con compuesto con los de los ratones tratados con vehículo.

Ejemplo 177: Modelo de asma alérgica en ratones.

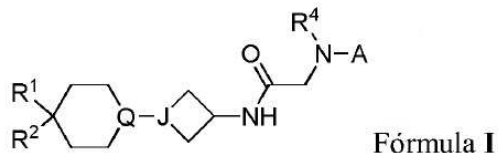
Se sensibiliza a los animales mediante inyección intraperitoneal de 10 µg de ovoalbúmina de pollo (OVA) absorbida a 1 mg de Imject® en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) los días 0 y 5. Los animales de control reciben PBS i.p. Se provoca a los animales inmunizados con OVA mediante inhalación de un aerosol de OVA al 0,5% durante 10 minutos con un nebulizador ultrasónico los días 12, 16 y 20. Se provoca a los animales de control con PBS de manera similar. Los animales sensibilizados con OVA reciben vehículo (Metocel al 0,5%) o antagonistas de CCR2 por vía oral a 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg dos veces al día a partir de los días 9-20 y una vez al día el día 21, 2 horas antes del sacrificio. Se dan por vía oral dexametasona (5 mg/kg) y Montelukast

(1 mg/kg) una vez al día. El día 21, 2 horas después de la última dosis de los compuestos CCR2, se mide la reactividad bronquial a la metacolina en aerosol con un pletismógrafo corporal Buxco. El día 21, se sacrifica a los animales. Se recoge el líquido de lavado broncoalveolar (1 ml) y se realiza el recuento total de células. Se determinan los números de eosinófilos, linfocitos, monocitos y neutrófilos mediante análisis con Cytospin después de la tinción de Giemsa (Hema Tek 2000). El porcentaje de inhibición del recuento total de leucocitos BAL (y el recuento de eosinófilos) se calcula comparando los ratones tratados con compuesto con los ratones tratados con vehículo. Los compuestos se consideran eficaces si la inhibición alcanza el 30%.

Aunque la memoria descriptiva anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

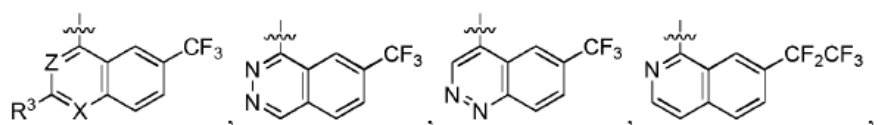
Reivindicaciones

1. Compuesto de Fórmula I

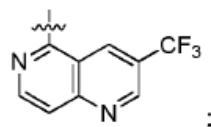


en el que:

A es



o



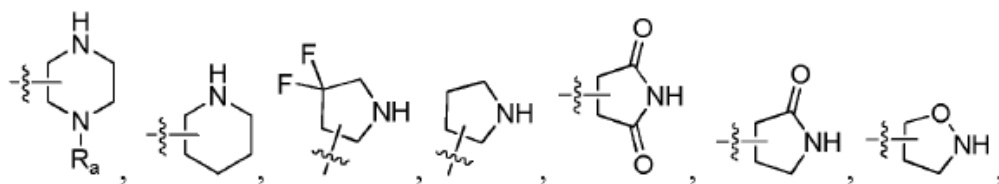
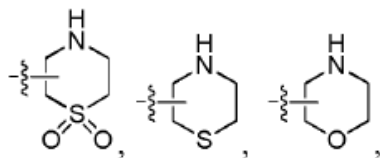
X es CH o N;

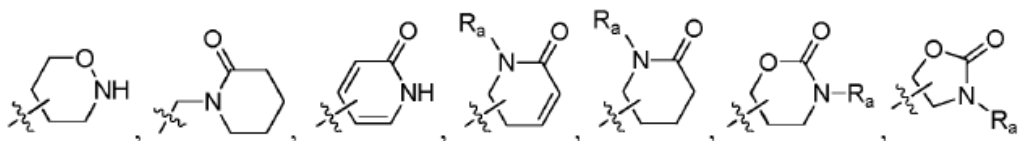
Z es CH o N, siempre que X y Z no sean ambos CH;

J es N o CH;

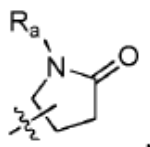
Q es C-R⁵, siempre que J sea N, o Q sea N, siempre que J sea CH;

R¹ es H, fenilo, heteroarilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBoc, NHalquilo C₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, NR_bSO₂R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NR_balquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, ciclohexanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,





o



o alquilo $C_{(1-6)}$ no sustituido o sustituido en el que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en el que un sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en OH, alqueno $C_{(2-4)}$, cicloalquilo $C_{(3-6)}$, NH_2 , $NHBOC$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, $NHSO_2R_b$, $NR_bC(O)R_{bb}$, $NHCO_2R_b$, $NHCONR_bR_{bb}$, Oalquilo $C_{(1-2)}$, $OC(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $OC(O)NR_bR_{bb}$, $CO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $C(O)NR_bR_{bb}$, alquilnilo $C_{(2)}$, tiazolilo, oxazolilo, furilo, CF_3 , $CF_2CF_2CF_3$, $CH_2NHCO\text{alquilo } C_{(1-3)}$, N_3 , SCH_3 , $S(O)CH_3$, SO_2CH_3 y $-CN$, y el segundo sustituyente en el alquilo $C_{(1-6)}$ es OH, y en el que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, $-CN$, CH_2OH , Oalquilo $C_{(1-4)}$, NH_2 , $NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, Oalquilo $C_{(1-4)}$, $C(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $CO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $C(O)NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $CO_2NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, Salquilo $C_{(1-4)}$, SOalquilo $C_{(1-4)}$, $SO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $SO_2NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHSO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHCO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHC(O)\text{alquilo } C_{(1-4)}$, NO_2 y alquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es H u OH;

o R^1 y R^2 pueden formar, juntos, un carbonilo;

R^3 es H, alquilo $C_{(1-4)}$, $-CN$, CHF_2 o CF_3 ;

R^4 es H o CH_3 ;

R^5 es H o deuterio;

R_a es H o CH_3 ;

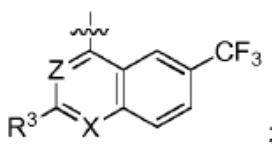
R_b es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o CF_3 ;

R_{bb} es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o CF_3 ;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que:

A es



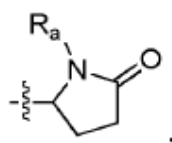
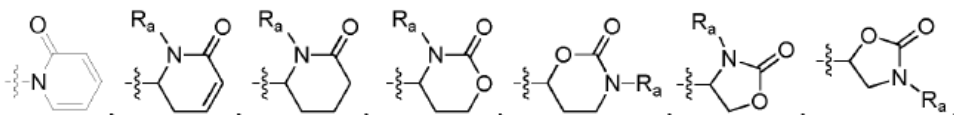
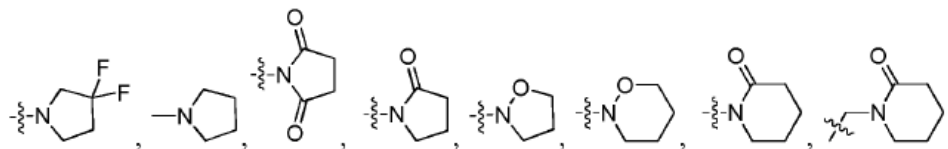
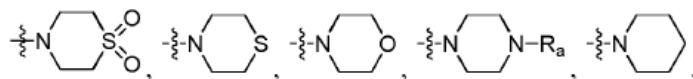
J es N;

Q es $C-R^5$;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

R^1 es piridilo, pirimidilo, pirazilo, piranilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF_3 , $-CH=CH_2$, $CO_2\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $NHBOC$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})CO_2CH_2Ph$, $NR_bC(O)R_{bb}$, $C(O)N(CH_3)OCH_3$, $C(O)NH\text{alquilo } C_{(1-4)}$, $C(O)NHCH_2Ph(OCH_3)_2$, $-C(OH)(CH_2CH=CH_2)_2$, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



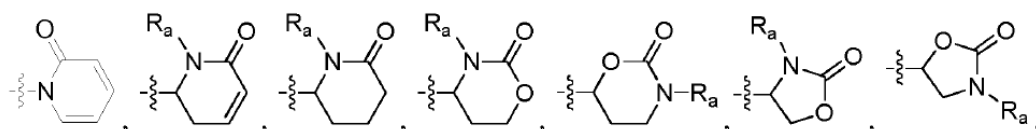
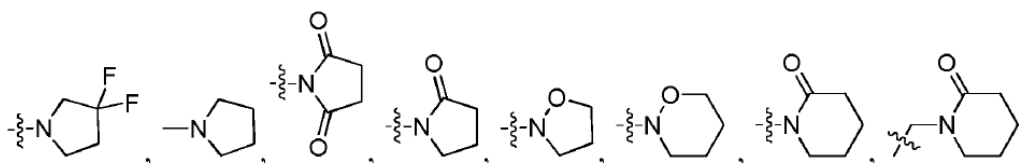
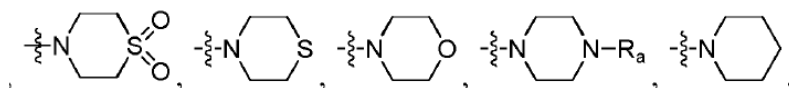
o

o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en el que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en el que un sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, alqueno C₍₂₋₄₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHCO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ es OH, y en el que dicho piridilo, pirimidilo, pirazilo, piranilo, furilo, isoxazolilo, oxazolilo, fenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, CO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;

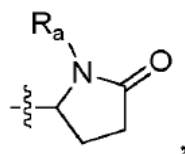
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

R¹ es piridilo, pirimidilo, pirazilo, oxazolilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBOC, N(alquilo C₍₁₋₄₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiranilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o

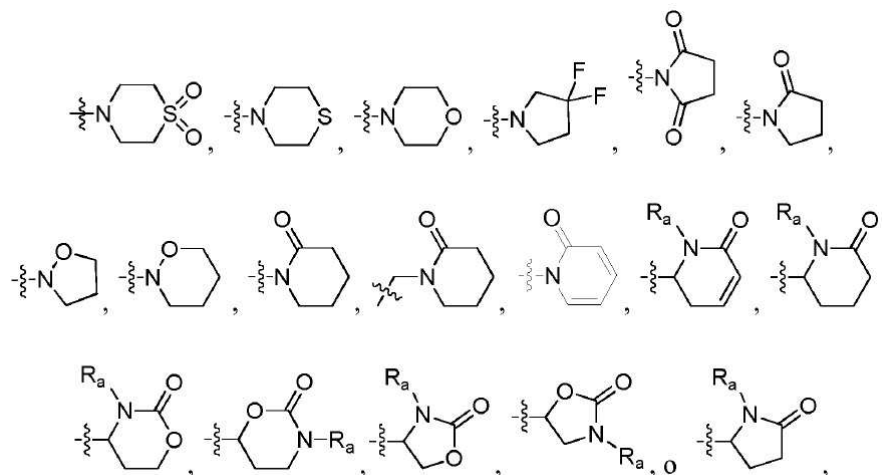


o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en el que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en el que un sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₆₎, alqueno C₍₂₋₄₎, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHSiO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃, S(O)CH₃ y SO₂CH₃ y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ es OH, y en el que dicho piridilo, pirimidilo, pirazilo, oxazolilo, fenilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, Oalquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, CO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂NHalquilo C₍₁₋₄₎, NHSO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHCO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

R¹ es piridilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₃₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropirán-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiránilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,

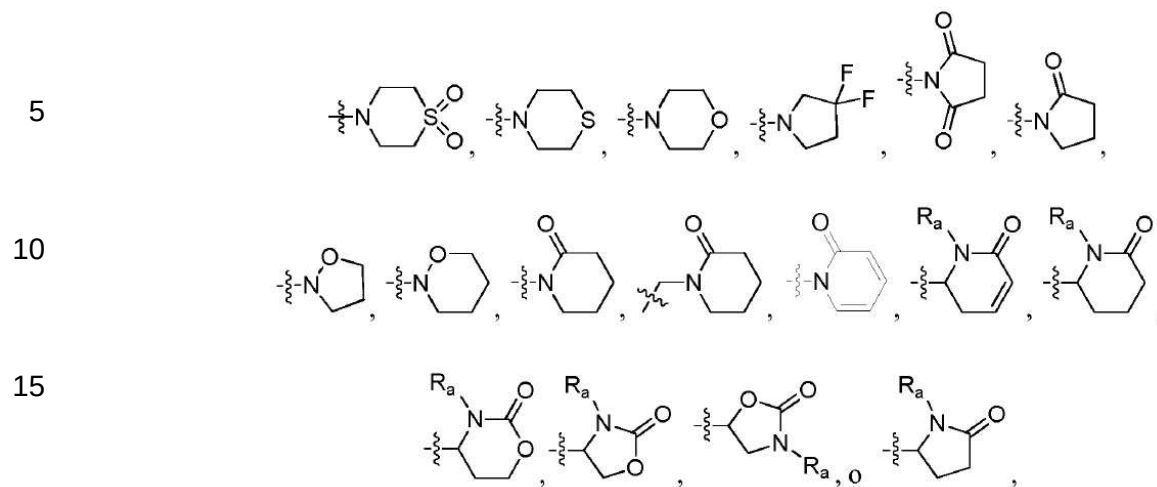


o alquilo C₍₁₋₆₎ no sustituido o sustituido en el que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en el que un sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en OH, cicloalquilo C₍₃₋₅₎, alqueno C₍₂₎, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, NHSO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)NR_bR_{bb}, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)NR_bR_{bb}, alquilnilo C₍₂₎, ciclopentilo, tiazolilo, oxazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₆₎ es OH, y en el que dicho fenilo, piridilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN, CH₂OH, OCH₃, NH₂, NHCH₃ y alquilo C₍₁₋₄₎;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5 en el que:

R¹ es H, piridilo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, CF₃, -CH=CH₂, CO₂CH₂CH₃, NHBoc, N(alquilo C₍₁₋₃₎)CO₂CH₂Ph, NR_bC(O)R_{bb}, C(O)N(CH₃)OCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂Ph(OCH₃)₂, -C(OH)(CH₂CH=CH₂)₂, 3,6-dihidropirán-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, tetrahidropiránilo, ciclopentenilo, ciclopentanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, cicloheptanilo,



o alquilo C₍₁₋₅₎ no sustituido o sustituido en el que dicho alquilo puede estar sustituido con hasta dos sustituyentes, en el que un sustituyente está seleccionado del grupo que consiste en OH, ciclopropilo, ciclopentilo, alqueno C₍₂₎, NHBOC, N(CH₃)₂, NHSO₂R_b, NR_bC(O)R_{bb}, NHCO₂R_b, NHCONR_bR_{bb}, Oalquilo C₍₁₋₂₎, OC(O)CH₃, OC(O)N(CH₃)₂, CO₂CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)₂, alquilnilo C₍₂₎, ciclopentilo, tiazolilo, CF₃, CF₂CF₂CF₃, CH₂NHCOalquilo C₍₁₋₃₎, N₃, SCH₃ y S(O)CH₃, y el segundo sustituyente en el alquilo C₍₁₋₅₎ es OH, y en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, -CN y CH₂OH; en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OCH₃, OH, NH₂, NHCH₃ y CH₃; en el que dicho tiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en isopropilo y metilo; R³ es H, CH₃, -CN, CH(CH₃)₂ o CF₃;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre

N-(1-(4-(3-hidroxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4r)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (+)-N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (-)-N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (+)-N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (-)-N-(1-((1S,4s)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)1-deuterociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (+)-N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (-)-N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1S,4s)-4-vinilciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;
 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-vinilciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4r)-4-(2,5-dihidrofuran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;

- N-(1-((1S,4s)-4-(6-oxopiperidin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 5 N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(2-oxooxazolidin-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(2-oxo-1,3-oxazinan-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 10 N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-(metiltio)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-azido-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-metoxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxi-2-(metilsulfín)etil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 15 N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxooxazolidin-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;
 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;
 20 N-(1-((1R,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(1-hidroxiciclopent-3-en-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 25 N-(1-((1S,4s)-4-(3-hidroxipentan-3-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(4-hidroxiheptan-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(4-ciclopentil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 30 N-(1-((1R,4s)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-hidroxibutil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 35 N-(1-((1R,4r)-4-hidroxi-4-isopropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 40 N-(1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-acetamidociclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 ((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilmetilo;
 N-metil-N-((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)isobutiramida;
 45 N-metil-N-((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)acetamida;
 N-Metil-N-((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)propionamida;
 N-metil-N-((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)butiramida;
 ((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilmetilo;
 ((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)carbamato de bencilpropilo;
 50 N-(1-((1S,4s)-4-(N-metilmetilsulfonamido)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-etil-N-((1S,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidín-1-il)ciclohexil)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(N-propilformamido)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 55 N-(1-((1S,4s)-4-(1,2-oxazinan-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(isoxazolidin-2-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiperidin-1-il)metil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 60 N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiperidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;
 65 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1S,4s)-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)ciclohexil)azetidín-3-il)acetamida;

- 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida ;
 4-((2-((1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-6-(trifluorometil)quinolina-2-carboxamida;
- 5 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-(metil(6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(piridin-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(piridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 10 N-(1-(4-(5-hidroxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(2-hidroxifenil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(5-aminopiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 15 N-(1-((1s,4s)-4-(3-aminopiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(2-cianofenil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(2-(hidroximetil)fenil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-(3-(metilamino)piridin-4-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 20 N-(1-(4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-fenilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-hidroxi-4-(2-metiltiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 25 N-(1-(4-hidroxi-4-(2-isopropiltiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-hidroxi-4-(isotiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-1-deutero-4-(tiazol-2-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 30 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-1-deutero-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((2,6-bis(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida;
- 35 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((2-isopropil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((2-metil-6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1-hidroxibutil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 40 N-(1-((s,4s)-4-(1-hidroxibut-3-en-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1-hidroxialil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(ciclopentil(hidroxi)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 45 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxiprop-2-in-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilalil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1-hidroxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 50 N-(1-((1R,4s)-4-(hidroxi(tiazol-5-il)metil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 Acetato de 1-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propilo;
 N-(1-ciclohexilazetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida
- 55 N-(1-((1s,4s)-[1,1'-bi(ciclohexan)]-4-il)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-oxociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 (-1-((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)carbamato de metilo;
 N-(1-(4-(etoximetil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 60 (1s,4s)-etil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxilato;
 N-(1-((1s,4s)-4-fenilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(2-hidroxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(hidroximetil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 65 N-(1-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(acetamidometil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;

- 2,2,2-trifluoro-N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)acetamida;
 (((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo;
- 5 N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)isobutiramida;
 N-isopropil-N-(((1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metil)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(aminometil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-isopropilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 10 N-(1-deutero-1-((1s,4s)-4-isopropilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-(4-metilciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1-metoxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(2-metoxietil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 15 2-(4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)acetato de etilo;
 N-(1-(4-(trifluorometil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 Dimetilcarbamato de (1s,4s)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)metilo;
 (4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo;
- 20 N-metoxi-N-metil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 N-etil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 (1s,4s)-N,N-dimetil-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
 N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexanocarboxamida;
- 25 N-(1-((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-morfolinociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 30 N-(1-((1s,4s)-4-tiomorfolinociclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-(1,1-dioxidiotiomorfolino)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2,2,2-trifluoro-N-((S)-1-((1s,4R)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)acetamida;
- 35 N-(1-((R,4s)-4-((S)-1-aminopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-((R)-1-(dimetilamino)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-acetamidopropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 40 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(metilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)-N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(trifluorometilsulfonamido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)acetamida;
- 45 1-((R)-1-((1s,4S)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)urea;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(3-metilureido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
- 50 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-(3,3-dimetilureido)propil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 ((S)-1-((1s,4R)-4-(3-(2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamido)azetidin-1-il)ciclohexil)propil)carbamato de metilo;
- 55 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
- 60 N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
- 65 N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidin-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida;

N-(1-((1R,4r)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((6-(trifluorometil)cinolin-4-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4r)-4-((S)-1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)ftalazin-1-il)amino)acetamida;
 N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidín-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidín-1-il)ciclobutil)-2-((6-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)acetamida;
 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1s,3s)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidín-1-il)ciclobutil)acetamida;
 2-((2-ciano-6-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)-N-((1r,3r)-3-(4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)piperidín-1-il)ciclobutil)acetamida;
 N-(1-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1s,4s)-4-hidroxi-4-(tiazol-5-il)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1S,4r)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(trifluorometil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;
 N-(1-((1R,4s)-4-(1-hidroxipropil)ciclohexil)azetidín-3-il)-2-((7-(perfluoroetil)isoquinolin-1-il)amino)acetamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto según la reivindicación 1 o composición según la reivindicación 8, para uso terapéutico.

10. Compuesto o composición según la reivindicación 9 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos oftálmicos, la uveítis, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la dermatitis atópica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la nefritis, el rechazo de aloinjertos de órganos, el pulmón fibroide, la insuficiencia renal, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, el sobrepeso, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, la tuberculosis, la sarcoidosis, la estafilococia invasiva, la inflamación después de la cirugía de cataratas, la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, la urticaria crónica, el asma, el asma alérgica, las enfermedades periodontales, la periodontitis, la gingivitis, la enfermedad gingival, las miocardiopatías diastólicas, el infarto de miocardio, la miocarditis, la insuficiencia cardíaca crónica, la angioestenosis, la restenosis, los trastornos por perfusión, el aneurisma aórtico abdominal, la glomerulonefritis, los cánceres y tumores sólidos, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielocítica crónica, el mieloma múltiple, el mieloma maligno, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas de vejiga, mama, cuello del útero, colon, pulmón, próstata o estómago, y trastornos neuroinflamatorios crónicos incluidos, pero no limitados a, la enfermedad de Alzheimer, el ictus isquémico, el traumatismo medular, la lesión por aplastamiento de nervios y el traumatismo craneoencefálico.

11. Compuesto o composición según la reivindicación 9 para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, enfermedad o trastorno, en el que dicho síndrome, enfermedad o trastorno está seleccionado del grupo que consiste en: la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, las complicaciones diabéticas, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la retinitis diabética, la microangiopatía diabética, la obesidad, la insulinoresistencia asociada a la obesidad, el síndrome metabólico, el asma y el asma alérgica.