

DERIVADOS DE QUINOLINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X2 DE LA PROTEÍNA G RELACIONADOS CON MAS Y PRODUCTOS RELACIONADOS

ANTECEDENTES

Campo técnico de la invención

La invención se refiere a moduladores del receptor X2 acoplado a la proteína G relacionado con Mas, a productos que los comprenden y a métodos de su uso y preparación.

Descripción de la técnica relacionada

Los receptores de la proteína G relacionados con Mas (MRGPR) son un grupo de receptores huérfanos con expresión limitada en tejidos muy especializados. Se sabe muy poco sobre la función de la mayoría de estos receptores. Hay ocho receptores relacionados de esta clase que se expresan en humanos, de los cuales sólo cuatro tienen ortólogos fácilmente identificables en otras especies (es decir, MRGPR D, E, F y G). Algunos de los otros cuatro receptores (MRGPR X1, X2, X3 y X4) tienen homólogos en especies superiores, incluidos perros y caballos, pero no tienen un solo ortólogo correspondiente en roedores.

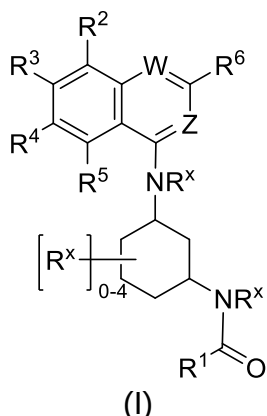
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se basa, en parte, en la identificación de compuestos moduladores de MRGPRX2 u ortólogos de MRGPRX2. Entre los ortólogos de roedores, el mrgprb2 de ratón y el mrgprb3 de rata se corresponden funcionalmente con el MRGPRX2 humano en mastocitos. Los receptores MRGPRX2 y sus ortólogos intervienen en trastornos como reacciones pseudoalérgicas a fármacos, picor crónico (por ejemplo, prurito), trastornos inflamatorios, trastornos por dolor, una afección asociada al cáncer, trastornos cutáneos, cicatrización de heridas, enfermedades cardiovasculares e inflamación pulmonar/COPD. En una forma de realización, la expresión de MRGPRX2 y sus ortólogos está limitada en gran medida a los mastocitos. Los mastocitos son células inmunitarias innatas que residen principalmente en lugares expuestos al ambiente externo, como la piel, la mucosa oral/gastrointestinal y el tracto respiratorio. Los mastocitos expresan numerosos receptores que responden a estímulos mecánicos y químicos. Al activarse, clásicamente por IgE, los mastocitos liberan mediadores preformados de los gránulos (por ejemplo, histamina, proteasas y heparina) y mediadores recién sintetizados (por ejemplo, tromboxano, prostaglandina D2, leucotrieno C4, factor de necrosis tumoral alfa, factor quimiotáctico de los eosinófilos y factor activador de plaquetas) que provocan respuestas alérgicas e inflamatorias. La histamina dilata las vénulas postcapilares, activa el endotelio y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Esto provoca edema local, calor, enrojecimiento y quimiotaxis de otras células inflamatorias hacia el lugar de la liberación. La histamina también contribuye a la sensibilización neuronal que provoca dolor o picor. MRGPRX2 y sus ortólogos median en la activación independiente de la inmunoglobulina E (IgE)

de los mastocitos. MRGPRX2 y sus ortólogos son receptores para (o sensibles a la activación por) varios ligandos, incluidos los secretagogos básicos (pequeñas moléculas catiónicas), ciertos fármacos (por ejemplo, fármacos peptidérgicos catiónicos), neuropéptidos y péptidos antimicrobianos, y por lo tanto son importantes para las reacciones pseudoalérgicas no mediadas por IgE, la inflamación, el dolor y las afecciones por picor. Los mastocitos también pueden contribuir a la progresión de los trastornos autoinmunitarios al promover la inflamación crónica en el microambiente tisular local y, en última instancia, polarizarse hacia una respuesta inmunitaria Th17. Así, la modulación de MRGPRX2 u ortólogos de MRGPRX2 permite el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, reacciones pseudoalérgicas a fármacos, trastornos por dolor, picor e inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal, urticaria, sinusitis, asma, rosácea, endometriosis y otras afecciones dependientes de MRGPRX2 u ortólogos de MRGPRX2, como se explica con más detalle más adelante.

En una forma de realización se proporciona un método para tratar una afección dependiente de MRGPRX2 o de un ortólogo de MRGPRX2 al administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de los compuestos moduladores de la presente invención.

Consiguientemente, en una forma de realización, se proporciona un compuesto que tiene la Estructura (I):



(I)

o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde W, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R^x son como se define en la presente.

En otras formas de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If), tal como se definen en la presente, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otras formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente y un compuesto que tiene la Estructura (I), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En formas de realización específicas, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden subestructuras de la Estructura (I) con la Fórmula

(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) como se definen en la presente, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estas.

En otra forma de realización, se proporcionan métodos para tratar una afección dependiente de MRGPRX2 o de un ortólogo de MRGPRX2 mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto que tenga la Estructura (I), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En algunas formas de realización, la afección dependiente de MRGPRX2 o de un ortólogo de MRGPRX2 es una o más de una reacción pseudoalérgica, una afección asociada a picor, una afección asociada a dolor, una afección asociada a cáncer, una afección asociada a inflamación o un trastorno autoinmunitario.

En una forma de realización, se proporcionan métodos para tratar la afección dependiente de MRGPRX2 o del ortólogo de MRGPRX2 que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Estructura (I) con la Fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) como se define en la presente, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otra forma de realización, se proporcionan compuestos que tienen una o más de las estructuras divulgadas en la presente, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se menciona anteriormente, la invención se refiere a moduladores de MRGPRX2 (u ortólogo de MRGPRX2), a productos que los comprenden y a métodos de su uso y preparación. Esta invención se basa, en parte, en la identificación de compuestos moduladores de MRGPRX2 y compuestos moduladores de ortólogos de MRGPRX2. MRGPRX2 y los ortólogos de MRGPRX2 se expresan en los mastocitos. MRGPRX2 y los ortólogos de MRGPRX2 son receptores para (o sensibles a la activación por) un grupo diverso de ligandos, incluidos secretagogos básicos, ciertos fármacos, neuropéptidos, péptidos antimicrobianos, y por lo tanto son importantes para las reacciones pseudoalérgicas, el picor, el dolor o los trastornos inflamatorios tras la exposición.

Los MRGPR parecen ser receptores sensoriales que reconocen su entorno externo a señales/químicos exógenos o endógenos. Es probable que estos receptores respondan a múltiples ligandos/agonistas químicos. Por ejemplo, MRGPRX2 reconoce el Compuesto 48/80, la Sustancia P, el mastoparén, el icatibant, la ciprofloxacina y el tracurio como señales agonistas. En ciertas formas de realización, las moléculas de esta invención modulan MRGPRX2 al funcionar como agonistas inversos que son capaces de bloquear múltiples entidades químicas, y/o como antagonistas competitivos que pueden bloquear específicamente ligandos individuales. En una forma de realización, dichas modulaciones son selectivas contra otros MRGPR, tales como MRGPR X1, X3 y/o X4.

Definiciones

Como se usan en la presente, los siguientes términos tienen el significado que se define a continuación, salvo que el contexto indique lo contrario.

"Modular" MRGPRX2 significa que el compuesto interactúa con MRGPRX2 u ortólogos de MRGPRX2 de tal manera que funciona como agonista inverso del receptor, y/o como antagonista competitivo del receptor. En una forma de realización, dicha modulación es parcial o totalmente selectiva contra otros MRGPR, tales como MRGPR X1, X3 y/o X4.

"MRGPR" se refiere a uno o más de los receptores acoplados a la proteína G relacionados con Mas, que son un grupo de receptores huérfanos con expresión limitada en tejidos muy especializados (por ejemplo, en mastocitos y ganglios de la raíz dorsal) y tejidos de barrera. Hay ocho receptores relacionados de esta clase que se expresan en humanos, de los cuales sólo 4 tienen ortólogos fácilmente identificables en otras especies (es decir, MRGPR D, E, F y G). Los otros cuatro receptores (MRGPR X1, X2, X3 y X4) no tienen ningún ortólogo, en función de homología, en especies no humanas. Entre los receptores de roedores, el mrgprb2 de ratón y el mrgprb3 de rata se corresponden funcionalmente con el MRGPRX2 humano en mastocitos.

"MRGPRX2", también denominado "MRGX2" o "MGRG3", se refiere a un miembro de la familia MRGPR que se expresa en mastocitos y es capaz de mediar en la activación independiente de IgE (por ejemplo, degranulación de mastocitos) en respuesta a la unión de ligandos. Una secuencia de aminoácidos MRGPRX2 humana de ejemplo se establece en Uniprot Q96LB1.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un agente específico suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto tratado con dicho agente. Idealmente, una cantidad eficaz de un agente es una cantidad suficiente para inhibir o tratar la enfermedad sin causar toxicidad sustancial en el sujeto. La cantidad eficaz de un agente dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad de la afección y de la forma de administración de la composición farmacéutica. Los métodos para determinar una cantidad eficaz del compuesto divulgado suficiente para lograr un efecto deseado en un sujeto serán comprendidos por las personas del oficio de nivel medio a la luz de la presente divulgación.

"Alquilo" significa un grupo alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 1 a 6 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 1 a 4 átomos de carbono, y en algunas formas de realización de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal saturada incluyen, entre otros, grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, entre otros, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Un alquilo insaturado incluye alqueno y alquino como se definen a continuación.

"Alqueno" significa un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 2 a 6 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 2 a 4 átomos de carbono, y en algunas formas de realización de 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos alqueno son hidrocarburos insaturados que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno inferior incluyen, entre otros, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alquinilo" significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 2 a 6 átomos de carbono, en algunas formas de realización de 2 a 4 átomos de carbono, y en algunas formas de realización de 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquinilo son hidrocarburos insaturados que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etilo, propinilo, butilo, pentilo y hexinilo.

"Halo" o "halógeno" se refiere al flúor, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" se refiere a -OH.

"Ciano" se refiere a -CN.

Amino se refiere a -NH_2 , -NHalquilo o N(alquilo)_2 , en donde alquilo es como se define anteriormente. Ejemplos de amino incluyen, entre otros -NH_2 , -NHCH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, y similares.

"Haloalquilo" se refiere al alquilo como se ha definido anteriormente con uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo inferiores incluyen, entre otros, -CF_3 , -CHF_2 , y similares.

"Alcoxi" se refiere a alquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isopropoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, y similares.

"Haloalcoxi" se refiere al haloalquilo como se ha definido anteriormente unido mediante un átomo de oxígeno (es decir, -O-haloalquilo). Ejemplos de grupos haloalcoxi inferiores incluyen, entre otros, -OCF_3 , y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituida o no sustituida, en donde el anillo está completamente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, en donde, si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi en el anillo no da lugar a la aromaticidad. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras formas de realización, el número de átomos de carbono de anillo varía entre 3 y 5, 3 y 6, o 3 y 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero no limitados a, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocanfenilo y carenilo, y anillos fusionados tales como, pero no limitados a, decalinilo y similares.

Los grupos "arilo" son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo representativos incluyen, entre otros, los grupos fenilo, azulenilo, heptalenilo, bifenilo, indacenilo, fluorenilo, fenantrenilo, trifenilenilo, pirenilo, naftacenilo, crisenilo, bifenilenilo, antracenilo y naftilo. En algunas formas de realización, los grupos arilo contienen entre 6 y 14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. Los términos "arilo" y "grupos arilo" incluyen anillos fusionados en donde al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, como los sistemas de anillos fusionados aromático-alifáticos (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares). En una forma de

realización, el arilo es fenilo o naftilo, y en otra forma de realización el arilo es fenilo.

"Carbociclo" se refiere a grupos alquilo que forman una estructura de anillo, que puede estar sustituida o no sustituida, en donde el anillo está completamente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, en donde, si hay insaturación, la conjugación de los electrones pi en el anillo puede dar lugar a la aromaticidad. En una forma de realización, el carbociclo incluye el cicloalquilo definido anteriormente. En otra forma de realización, el carbociclo incluye el arilo definido anteriormente.

"Heterociclo" se refiere a las porciones anulares aromáticas y no aromáticas que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más son heteroátomos como, por ejemplo, N, O, S o P. En algunas formas de realización, los heterociclilos incluyen de 3 a 20 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 15 miembros de anillo. Al menos un anillo contiene un heteroátomo, pero no es necesario que todos los anillos de un sistema policíclico contengan un heteroátomo. Por ejemplo, un anillo de dioxolanilo y un sistema de anillos de benzodioxolanilo (sistema de anillos de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo en el sentido usado en la presente.

Los grupos heterociclilo también incluye especies de anillos fusionados, incluidos los que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados. Un grupo heterociclilo también incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, entre otros, quinuclidilo, y también incluye grupos heterociclilos que tienen sustituyentes, incluidos, entre otros, grupos alquilo, halo, amino, hidroxilo, ciano, carboxi, nitro, tio o alcoxi, unidos a uno de los miembros del anillo. Un grupo heterociclilo, tal como se define en la presente, puede ser un grupo heteroarilo o un grupo cíclico parcial o totalmente saturado que incluya al menos un heteroátomo de anillo. Los grupos heterociclilo incluyen, entre otros, pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo.

En una forma de realización, el heterociclilo incluye el heteroarilo.

"Heteroarilo" se refiere a las porciones anulares aromáticas que contienen 5 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo como, entre otros, N, O y S. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, pirazinilo, pirimidinilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tiazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, I, bencimidazolilo, aza, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los términos "heteroarilo" y "grupos heteroarilo" incluyen

compuestos de anillo fusionado tales como aquellos en donde al menos un anillo, pero no necesariamente todos los anillos, son aromáticos, que incluye tetrahidroquinolino, tetrahidroisoquinolino, indolilo y 2,3-dihidroindolilo.

"Isómero" se usa en la presente para abarcar todas las formas quirales, diastereoméricas o racémicas de una estructura (también denominadas estereoisómeros, en contraposición a isómeros estructurales o posicionales), a menos que se indique específicamente una estereoquímica o forma isomérica concreta. Tales compuestos pueden ser isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos, como se evidencian en las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales, pueden sintetizarse de modo que estén sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, y todos ellos están dentro del alcance de ciertas formas de realización de la invención. Los isómeros que resultan de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos (es decir, son capaces de girar el plano de la luz polarizada plana, y se denominan R o S).

"Isómero óptico aislado" significa un compuesto que se ha purificado sustancialmente a partir del uno o más isómero óptico correspondiente de la misma fórmula. Por ejemplo, el isómero aislado puede tener una pureza en peso de al menos alrededor de 80 %, al menos 80 % o al menos 85 %. En otras formas de realización, el isómero aislado tiene una pureza en peso de al menos 90 %, o al menos 98 %, o al menos 99 %.

"Sustancialmente enantioméricamente o diastereoméricamente" puro se refiere a un nivel de enriquecimiento enantiomérico o diastereomérico de un enantiómero con respecto al otro enantiómero o diastereómero de al menos alrededor de 80 %, y más específicamente superior al 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %.

Los términos "racemato" y "mezcla racémica" se refieren a una mezcla igual de dos enantiómeros. Un racemato se etiqueta "(±)" porque no es ópticamente activo (es decir, no hace girar la luz polarizada plana en ninguna dirección, ya que los enantiómeros que lo componen se anulan entre sí). Todos los compuestos con un asterisco (*) adyacente a un carbono terciario o cuaternario son isómeros ópticamente activos, que pueden purificarse a partir del racemato respectivo y/o sintetizarse mediante la síntesis quiral apropiada.

Un "hidrato" es un compuesto que existe en combinación con moléculas de agua. La combinación puede incluir agua en cantidades estequiométricas, como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Tal y como se utiliza el término en la presente, un "hidrato" se refiere a una forma sólida; es decir, un compuesto en una solución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato tal y como se utiliza el término en la presente.

Un "solvato" es similar a un hidrato, salvo que esté presente un solvente distinto del agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que a su vez puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Tal

como se usa el término en la presente, un "solvato" se refiere a una forma sólida; es decir, un compuesto en una solución de solvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato tal como se usa el término en la presente.

"Isótopo" se refiere a átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones, y un isótopo de un compuesto de la Estructura (I) incluye cualquier compuesto de este tipo en donde uno o más átomos se sustituyen por un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, el carbono 12, la forma más común del carbono, tiene seis protones y seis neutrones, mientras que el carbono 13 tiene seis protones y siete neutrones, y el carbono 14 tiene seis protones y ocho neutrones. El hidrógeno tiene dos isótopos estables, el deuterio (un protón y un neutrón) y el tritio (un protón y dos neutrones). Aunque el flúor tiene varios isótopos, el flúor 19 es el más longevo. Así, un isótopo de un compuesto que tiene la estructura de la Estructura (I) incluye, entre otros, compuestos de la Estructura (I) en donde uno o más átomos de carbono 12 son sustituidos por átomos de carbono 13 y/o carbono 14, en donde uno o más átomos de hidrógeno son sustituidos por deuterio y/o tritio, y/o en donde uno o más átomos de flúor son sustituidos por flúor 19.

"Sal" se refiere generalmente a un compuesto orgánico, como un ácido carboxílico o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, las sales formadas entre ácidos en su forma aniónica y cationes se denominan "sales de adición ácida". Por el contrario, las sales formadas entre bases en forma catiónica y aniones se denominan "sales de adición de bases"

El término "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un agente que ha sido aprobado para el consumo humano y que generalmente no es tóxico. Por ejemplo, el término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas (ver, por ejemplo, Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs, Int. J. Pharm., 33, 201-217, 1986) (incorporado por referencia en la presente).

Las sales de adición de base aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo y metal de transición como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales de adición de bases aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales orgánicas hechas de aminas básicas como, por ejemplo, *N,N'*-dibencilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaina.

Las sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Algunos ejemplos de ácidos inorgánicos son el clorhídrico, el bromhídrico, el hidriódico, el nítrico, el carbónico, el sulfúrico y el fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, alifáticos aromáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales incluyen fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético,

mandélico, hipúrico, malónico, oxálico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ácido ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

Los compuestos de la divulgación (es decir, compuestos de la Estructura (I) y formas de realización de estos), o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, pueden contener uno o más centros de asimetría geométrica y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. Las formas de realización, por lo tanto, incluyen todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse mediante sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se incluyen todas las formas tautoméricas.

Aunque las sales inaceptables desde el punto de vista farmacéutico no son generalmente útiles como medicamentos, tales sales pueden ser útiles, por ejemplo como intermediarios en la síntesis de compuestos que tienen la Estructura (I), por ejemplo en su purificación por recristalización.

Tal como se usa en la presente, la frase "afección dependiente de MRGPRX2" significa una afección en donde la activación, hipersensibilización o desensibilización de MRGPRX2 o sus ortólogos por un ligando natural o sintético inicia, media, mantiene o aumenta una afección patológica. Por ejemplo, se sabe que algunos fármacos peptidérgicos catiónicos provocan reacciones pseudoalérgicas en pacientes en donde MRGPRX2 es sensible a (o se activa por) secretagogos, fármacos peptidérgicos catiónicos, incluidos icatibant, leuprolida o ganirelix, fármacos peptidérgicos neutros y aniónicos (por ejemplo, exenatida, glucagón, liraglutida, enfuviritida, colistimetato), agonistas no esteroideos (atracurio mivacurio), fármacos antagonistas no esteroideos, neuropéptidos y péptidos antimicrobianos. Además, la sobreexpresión de MRGPRX2 y/o la sobreactividad de MRGPRX2 también pueden hacer que los mastocitos sean más susceptibles a la activación por ligandos endógenos y/o exógenos. Sin estar limitado por la teoría, debe entenderse que al modular MRGPRX2 se pueden aliviar las reacciones pseudoalérgicas, el picor, el dolor y los trastornos inflamatorios o autoinmunitarios.

En algunas formas de realización, la afección dependiente de MRGPRX2 es una afección causada por la activación independiente de IgE de MRGPRX2 o sus

ortólogos. La activación independiente de IgE de MRGPRX2 es capaz de inducir la degranulación de los mastocitos. Por ejemplo, la activación de mastocitos independiente de la IgE se asocia con algunos casos de urticaria crónica y otras afecciones mediadas por mastocitos, que no responden a los tratamientos anti-IgE o antihistamínicos actuales. Así, los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse para tratar una afección dependiente de MRGPRX2 causada por la activación independiente de IgE de MRGPRX2 y que se beneficiaría de la modulación de MRGPRX2.

En algunas formas de realización, la afección dependiente de MRGPRX2 es una afección asociada a picor, una afección asociada a dolor, una afección asociada a cáncer, una reacción pseudoalérgica o un trastorno autoinmunitario o inflamatorio en humanos u otros mamíferos.

Como se usa en la presente, la expresión "reacción pseudoalérgica" se refiere a una reacción alérgica independiente de IgE, caracterizada por liberación de histamina, inflamación, contracción de las vías respiratorias o cualquier combinación de estas. Una reacción pseudoalérgica puede ser una reacción anafiláctica. Una reacción pseudoalérgica puede estar provocada por una serie de sustancias catiónicas, denominadas colectivamente secretagogos básicos, que incluyen péptidos inflamatorios y fármacos asociados a reacciones de tipo alérgico. Así, en una forma de realización, el método de la presente invención se proporciona para tratar una reacción pseudoalérgica, como las reacciones pseudoalérgicas causadas por secretagogos, fármacos peptidérgicos catiónicos, fármacos peptidérgicos aniónicos, fármacos peptidérgicos neutros, fármacos antagonistas no esteroideos, neuropéptidos y péptidos antimicrobianos. En una forma de realización, la reacción pseudoalérgica se provoca por el péptido MCD, Sustancia P, VIP, PACAP, dinorfina, somatostatina, Compuesto 48/80, cortistatina-14, mastoparén, meletina, péptidos de catelicidina, ciprofloxacina, vancomicina, leuprolida, goserelina, histrelina, triptorelina, cetorelix, ganirelix, degarelix, octreotida, lanreotida, pasireotida, sernorelina, tesamorelina, icatibant, acetato de glatirámico, teriparatida, pramlintida, bleomicina, exenatida, glucagón, liraglutida, enfuvirtida, colistimetato, succinilcolina, tubocurarina, atracurio, mivacurio y rocuronio.

Como se usa en la presente, la expresión "afección asociada al picor" hace referencia al prurito (incluido el prurito agudo y crónico) asociado a cualquier afección. La sensación de picor puede originarse, por ejemplo, en el sistema nervioso periférico (por ejemplo, picor dérmico o neuropático) o en el sistema nervioso central (por ejemplo, picor neuropático, neurogénico o psicógeno). Por lo tanto, en una forma de realización, el método de la presente invención se proporciona para tratar una afección asociada al picor, como el picor crónico; dermatitis de contacto; Blefaritis alérgica; Anafilaxia; Reacciones anafilactoides a medicamentos; Shock anafiláctico; Anemia; Dermatitis atópica; Penfigoide bulloso; Candidiasis; Varicela; insuficiencia renal terminal; hemodiálisis; Prurito colestásico; Urticaria crónica; Dermatitis de contacto, Dermatitis herpetiforme; Diabetes; Alergia a medicamentos, Piel seca; Dermatitis dishidrótica; Eczema ectópico; Fascitis eosinofílica; Epidermólisis bullosa; Eritrasma; Alergia alimentaria;

Foliculitis; Infección cutánea por hongos; Hemorroides; Herpes; Infección por VIH; Enfermedad de Hodgkin; Hipertiroidismo; Alergia al medio de contraste yodado; Anemia ferropénica; Enfermedad renal; Leucemia, porfirias; Linfoma; Síndrome de activación de mastocitos, Malignidad; Mastocitosis; Mieloma múltiple; Neurodermatitis; Oncocercosis; Enfermedad de Paget; Pediculosis; Policitemia rubra vera; Prurigo nodular; Liquen plano; Liquen escleroso; Prurito del ano; Reacciones pseudoalérgicas; Pseudorabia; Psoriasis; Prolapso rectal; Granulomas de sarcoidosis; Sarna; Esquistosomiasis Esclerodermia, Estrés severo, Dermatitis estomacal; Picor de nadador; Enfermedad tiroidea; Tiña inguinal; Prurito Urémico; Rosácea; Amiloidosis cutánea; Esclerodermia; Acné; cicatrización de heridas; cicatrización de quemaduras; picor ocular; y Urticaria.

Como se usa en la presente, la frase "afección asociada al dolor" significa cualquier dolor debido a una afección médica. Por lo tanto, en una forma de realización, el método de la presente invención se proporciona para tratar una afección asociada al dolor, como dolor agudo, cáncer de próstata avanzado, dolor relacionado con el SIDA, espondilitis anquilosante, aracnoiditis, artritis, artrofibrosis, parálisis cerebral atáxica, gastritis atrófica autoinmune, necrosis avascular, Dolor de espalda, enfermedad (síndrome) de Behcet, síndrome de boca ardiente, bursitis, dolor por cáncer, túnel carpiano, síndrome de cauda equina, síndrome de dolor central, parálisis cerebral, estenosis cervical, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome de fatiga crónica (CFS), dolor abdominal funcional crónico (CFAP), dolor crónico, pancreatitis crónica, síndrome de dolor pélvico crónico, colapso pulmonar (neumotórax), síndrome de dolor regional complejo (RSD), dolor neuropático corneal, enfermedad de Crohn, enfermedad degenerativa de disco, dolor dental, enfermedad de Dercum, dermatomiositis, neuropatía periférica diabética (DPN), distonía, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), endometriosis, síndrome de eosinofilia-mialgia (EMS), eritromelalgia, fibromialgia, gota, cefaleas, hernia discal, hidrocefalia, neuralgia intercostal, cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable (IBS), dermatositis juvenil (dermatomiositis), lesión de rodilla, dolor de piernas, síndrome de hematuria y dolor lumbar, lupus, enfermedad de Lyme, riñón medular esponjoso (MSK), meralgia parestésica, mesotelioma, migraña, dolor musculoesquelético, dolor miofascial, miositis, dolor de cuello, dolor neuropático, neuralgia occipital, osteoartritis, enfermedad de Paget, síndrome de Turner-Parsonage, dolor pélvico, dolor de periodontitis, neuropatía periférica, dolor de miembro fantasma, pinzamiento nervioso, poliquistosis renal, polimialgia reumática, polimiositis, porfiria, síndrome de dolor post-herniorrafia, dolor post-mastectomía, dolor post-operatorio, síndrome de dolor, dolor post-accidente cardiovascular, síndrome de dolor post-torocotomía, neuralgia postherpética (herpes zóster), síndrome post-polio, esclerosis lateral primaria, artritis psoriásica, neuralgia pudenda, radiculopatía, enfermedad de Raynaud, artritis reumatoide (RA), disfunción de la articulación sacroilíaca, sarcoidosis, enfermedad de Scheuermann, ciática, escoliosis, herpes zóster, síndrome de Sjogren, tortícolis espasmódica, disfunción del esfínter de Oddi, ataxia espinal del cerebelo (ataxia SCA), lesión medular, estenosis espinal, siringomielia, quistes de Tarlov, mielitis transversa, neuralgia del trigémino, dolor

neuropático, colitis ulcerosa, dolor vascular y vulvodinia.

Como se usa en la presente, el término "trastorno autoinmunitario" o "trastorno inflamatorio" significa una enfermedad o trastorno que surge de y/o se dirige contra los propios tejidos u órganos de un individuo, o un cosegregante o manifestación de estos, o afección resultante de estos. Típicamente, pueden existir varios marcadores clínicos y de laboratorio de enfermedades autoinmunitarias que incluyen, entre otros, hipergammaglobulinemia, niveles elevados de autoanticuerpos, depósitos de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos, beneficio clínico de los tratamientos con corticosteroides o inmunosupresores, y agregados de células linfoides en los tejidos afectados. Por ende, en una forma de realización, el método de la presente invención se proporciona para tratar un trastorno autoinmune, como inflamación crónica, síndrome de activación de mastocitos, esclerosis múltiple, síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, apendicitis, bursitis, lupus cutáneo, colitis, cistitis, dermatitis, flebitis, distrofia simpático refleja/síndrome de dolor regional complejo (rsd/crps), rinitis, tendinitis, amigdalitis, acné vulgar, sinusitis, rosácea, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, trastorno reactivo de las vías respiratorias, asma, infección de las vías respiratorias, rinitis alérgica, enfermedad autoinflamatoria, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, diverticulitis, glomerulonefritis, hidradenitis supurativa, hipersensibilidades, trastorno intestinal, trastorno intestinal epitelial, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso, cistitis intersticial, otitis, enfermedad inflamatoria pélvica, dolor endometrial, lesión por reperfusión, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, psoriasis, inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eosinofilia en esputo permanente, leucemia eosinofílica, esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, duodenitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad gastrointestinal por mastocitos, síndrome hipereosinofílico, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, poliposis nasal, rinosinusitis crónica, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, neurofibromatosis, swannamatoisis, nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis, nefropatía diabética, rechazo de aloinjertos, amiloidosis, isquemia renovascular, nefropatía por reflujo, poliquistosis renal, fibrosis/cirrosis hepática, hepatopatía autoinmune, atresia biliar, hepatitis aguda y crónica por virus B y C, tumores y cáncer de hígado, hepatopatía alcohólica, poliquistosis hepática, colangiocarcinoma hepático, trastorno del espectro de neuromielitis óptica, enfermedad cardiovascular, inflamación inducida por infección bacteriana o vírica, inflamación asociada a infección por SARS-CoV-2 o sus variantes y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, COVID de larga duración/crónica, secuelas postagudas de COVID-19 (PASC), encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS "Brain Fog») y vasculitis.

Como se usa en la presente, la expresión "afección asociada al cáncer" se refiere a cualquier enfermedad derivada de la proliferación de células cancerosas malignas. Por ende, en una forma de realización, el método de la presente

invención se proporciona para tratar una afección asociada a cáncer/tumor, como carcinoma adenoide quístico, tumor de glándula suprarrenal, amiloidosis, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, ataxia-telangiectasia, síndrome de Beckwith–Wiedemann, colangiocarcinoma, síndrome de Birt-Hogg-Dube, cáncer óseo, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral, cáncer de mama (inflamatorio, metastásico, masculino), de próstata, de células basales, melanoma, de colon, colorrectal, de vejiga, de riñón, de glándula lagrimal, de laringe y de hipofaringe, cáncer de pulmón (no microcítico, microcítico), leucemia (linfoblástica aguda, linfocítica aguda, mieloide aguda, prolinfocítica de linfocitos B, linfocítica crónica, mieloide crónica, linfocítica crónica de linfocitos T, eosinofílica), cáncer de hígado, síndrome de Li-Fraumei, linfoma (Hodgkin y no Hodgkin), síndrome de Lynch, mastocitosis, meduloblastoma, meningioma, mesotelioma, neoplasia endócrina múltiple, mieloma múltiple, poliposis asociada a MUTYH, síndrome mielodisplásico, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, neurofibromatosis, cáncer de pene, cáncer de paratiroides, cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneal, osteosarcoma, tumor de hipófisis, blastoma pleupulmonar, cáncer de boca y orofaringe, tiroides, útero, páncreas, complejo de Carney, cáncer cerebral y de médula espinal, cáncer de cuello de útero, síndrome de Cowden, craneofaringioma, tumor desmoide, ganglioglioma infantil desmoplásico, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de párpado, poliposis adenomatosa familiar, GIST familiar, melanoma maligno familiar, cáncer de páncreas familiar, cáncer de vesícula biliar, tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hereditario de mama y ovario, cáncer gástrico difuso hereditario, leiomiomatosis y cáncer de células renales hereditarios, pancreatitis hereditaria, carcinoma renal papilar hereditario, síndrome de poliposis mixta hereditaria, cánceres relacionados con el VIH/SIDA, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma de Kaposi, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de testículo, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de vagina, cáncer de Culver, síndrome de Werner y xeroderma pigmentoso.

Como se usa en la presente, el término "administración" se refiere al suministro de un compuesto, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se describe en la presente. El compuesto o composición puede administrarse por otra persona al sujeto o puede autoadministrarse por el sujeto. Los ejemplos no limitativos de vías de administración son la oral, la parenteral (por ejemplo, intravenosa) o la tópica.

Como se usa en la presente, el término "tratamiento" se refiere a una intervención que mejora un signo o síntoma de una enfermedad o afección patológica. Como se usan en la presente, los términos "tratamiento" y "tratar", en referencia a una enfermedad, afección patológica o síntoma, también se refieren a cualquier efecto beneficioso observable del tratamiento. Por ejemplo, el efecto beneficioso puede quedar evidenciado en un retraso del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto susceptible, una reducción de la gravedad de una parte o la totalidad de los síntomas clínicos de la enfermedad, una

progresión más lenta de la enfermedad, una reducción en la cantidad de recidivas de la enfermedad, una mejora en el bienestar o salud general del sujeto, u otros parámetros conocidos en la técnica que son específicos de la enfermedad particular. Un tratamiento profiláctico es un tratamiento administrado a un sujeto que no exhibe signos de una enfermedad o exhibe solo signos tempranos, a los efectos de disminuir el riesgo de desarrollar la patología. Un tratamiento terapéutico es un tratamiento administrado a un sujeto después del desarrollo de signos y síntomas de la enfermedad.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal (por ejemplo, un mamífero, como un ser humano, un perro o un caballo) y, por lo tanto, el uso veterinario es una aplicación específicamente contemplada en la presente. Un sujeto a tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente puede ser uno al que se le haya diagnosticado una afección dependiente de MRGPRX2 o una afección dependiente de un ortólogo de MRGPRX2, como una reacción pseudoalérgica, una afección asociada al picor, una afección asociada al dolor, una afección asociada al cáncer, un trastorno inflamatorio o autoinmunitario. El diagnóstico puede realizarse mediante cualquier método o técnica conocidos en la técnica. Una persona del oficio de nivel medio entenderá que un sujeto a tratar de acuerdo con la presente divulgación puede haberse sometido a pruebas estándar o puede haberse identificado, sin examinación, como un sujeto de riesgo debido a la presencia de uno o más factores de riesgo asociados con la enfermedad o afección. El término "paciente" puede utilizarse indistintamente con el término "sujeto". Un sujeto puede referirse a un sujeto adulto o pediátrico.

La *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* define "pediátrico" como un sujeto de 21 años o menos en el momento de su diagnóstico o tratamiento. Las subpoblaciones pediátricas se caracterizan además como: (i) neonatos - desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida; (ii) lactantes - de 29 días a menos de 2 años; (iii) niños - de 2 años a menos de 12 años; y (iv) adolescentes - de 12 a 21 años. A pesar de la definición, de acuerdo con la población de pacientes susceptibles y de la evaluación del ensayo clínico, una etiqueta reguladora aprobada puede incluir frases que modifiquen específicamente el rango de una población pediátrica, como, por ejemplo, pacientes pediátricos de hasta 22 años de edad.

En otra forma de realización, el método de tratamiento de un sujeto que padece una afección dependiente de MRGPRX2 (por ejemplo, una afección asociada al picor, una afección asociada al dolor, una reacción pseudoalérgica o un trastorno inflamatorio o autoinmunitario) descrita en la presente comprende además administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico. En una forma de realización, la afección asociada al picor es una afección pseudoalérgica.

En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antihistamínico, como un antagonista del receptor H1 o un antagonista del receptor H2. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antihistamínico antagonista del receptor H1, como levocetirizina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, desloratadina, olopatadina, difenhidramina, ciproheptadina

o pamoato de hidroxizina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antagonista de los receptores H₂, como cimetidina, nizatidina, ranitidina o famotidina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antagonista de los receptores de leucotrienos o un inhibidor de la síntesis de leucotrienos, como montelukast, zafirlukast, pranlukast, o un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton, hypericum perforatum). En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un agente inmunomodulador como omalizumab o el tratamiento con inmunoglobulinas. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide, como hidrocortisona, cortisona, etametasonab, triamcinolona, prednisona, prednisolona o fludrocortisona. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antidepresivo tricíclico que puede aliviar el picor, como la doxepina, la amitriptilina o la nortriptilina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un fármaco antiinflamatorio como dapsona, sulfasalazina, hidroxicoloroquina o colchicina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un inmunosupresor como ciclosporina, metotrexato, ácido micofenólico o tacromilo.

El segundo agente terapéutico puede administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente con los compuestos de la presente divulgación. Si se administran simultáneamente, el segundo agente terapéutico y el compuesto de la presente divulgación pueden administrarse en formas de dosis separadas o en la misma forma de dosis.

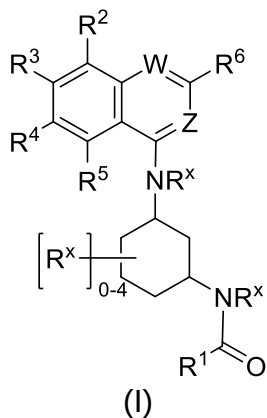
En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una afección asociada al picor, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Estructura (I), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En una forma de realización, la afección asociada al picor es urticaria, prurito, dermatitis atópica, piel seca, psoriasis, dermatitis de contacto o eczema. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una inflamación o afección asociada autoinmune, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Estructura (I), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En una forma de realización, la inflamación o afección autoinmunitaria asociada es sinusitis, asma, rosácea o endometriosis.

En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una afección asociada al dolor, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Estructura (I), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de este. En una forma de realización, la afección asociada al dolor es el síndrome de dolor pélvico crónico, dolor por endometriosis, fibromialgia, migraña o dolor postoperatorio.

Compuestos

Como se detalla anteriormente, la presente divulgación proporciona

compuestos que muestran una actividad significativa como antagonistas de MRGPRX2. En consecuencia, una forma de realización proporciona un compuesto que tiene la siguiente Estructura (I):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^1 es cicloalquilo, arilo, heterociclilo, $-(CH_2)_nQ$, $-CHQR$, $-(CH=CH)_nQ$, o $-CQ(R)_2$, en donde Q es C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR$, $-CH_2C(O)OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)NHR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, o $-N(R)S(O)_2R$, y donde R^1 y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q ;

cada R es independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-N(R)_2$, alquilamino, $-(CH_2)_nR'$, X, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, o dos grupos R junto con el átomo al que está unido forman un doble enlace, carbocilo o heterociclo, en donde R está opcionalmente sustituido con uno o más de X, haloalquilo o haloalcoxi;

cada R^q es independientemente C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, oxo, $-OR$, $-SR$, $-O(CH_2)_nR$, $-OX_3$, $-OX_2H$, $-O(X)H_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-OC(O)R$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(O)_2$, $=NH$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $S(O)_2R$, $-B(OR)_2$, $-C(H)Q'R$, $-O(CH_2)_nQ'$, o $-(CH_2)_nQ'$, en donde Q' es C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR' , $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-C(CH_3)_2X$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-N(R')C(O)R'$, o $-N(R')S(O)_2R'$, y en donde R^q y/o Q' está opcionalmente sustituido con uno o más R^Y ;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $C(X)_2R$, $-C(X)(R)_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, o $S(O)_2R$;

cada R^x es independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, o $S(O)_2R$, o R^x junto con R^1 forman un anillo heterocíclico;

cada R^Y es independientemente C_{1-6} alquilo, cicloalquilo, oxo, X, $-CX_3$, $-OR$, o $-C(O)OR$;

W es N o CR^W;

Z es N o CR^Z;

R^W es H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^Z es H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo;

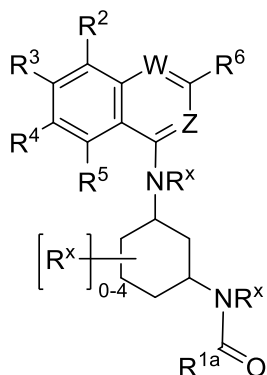
cada R' es independientemente H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, -OR, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada X es independientemente F, Cl, Br o I; y

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En algunas formas de realización, R es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de X, haloalquilo o haloalcoxi.

En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1a):



(1a)

o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{1a} es cicloalquilo, $-(CH_2)_nQ$, $-CHQR$, o $-CQ(R)_2$,

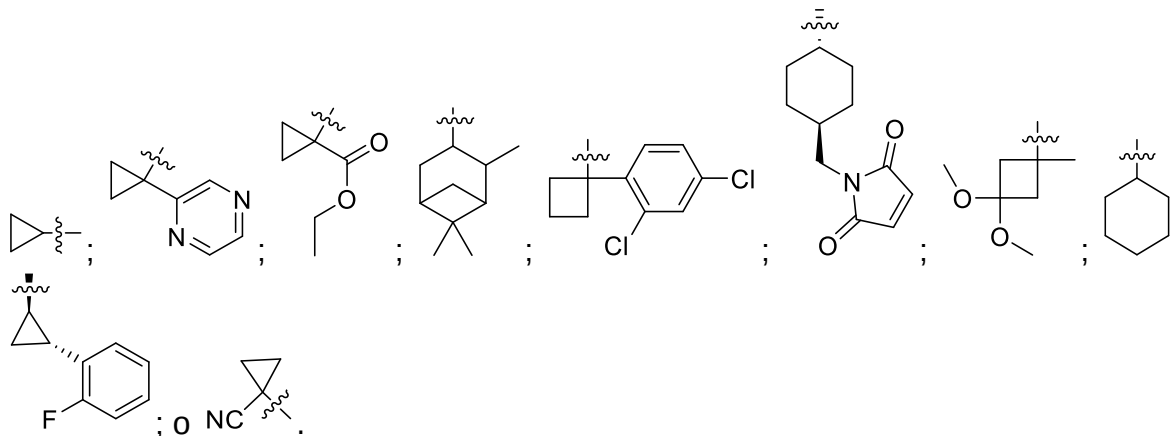
Q es cicloalquilo, -OR, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, o $-N(R)S(O)_2R$, y

donde R^{1a} y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q.

En una forma de realización, R^{1a} es cicloalquilo.

En algunas formas de realización, R^{1a} y/o Q está sustituido con uno o más R^q. En otras formas de realización, los sustituyentes se seleccionan entre C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR, $-O(CH_2)_nR$, $-OX_3$, $-OX_2H$, $-O(X)H_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-OC(O)R$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $S(O)_2R$, $-C(H)Q'R$, o $-(CH_2)_nQ'$, en donde Q' es C₁₋₆ alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR', $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-N(R')C(O)R'$, o $-N(R')S(O)_2R'$. En otras formas de realización, los sustituyentes son C₁₋₆ alquilo, arilo, heterociclilo, -OR, $-CN$, $-C(O)OR$, o $-(CH_2)_nQ'$.

En otras formas de realización, R^{1a} opcionalmente sustituido con uno o más R^q tiene una de las siguientes estructuras:

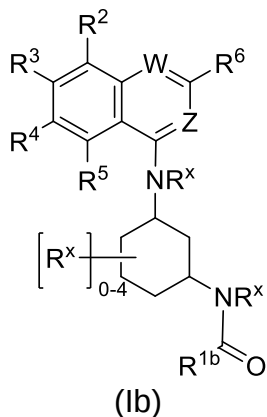


En otras formas de realización, R^4 y R^6 son independientemente C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, OR, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, X, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, o $S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^6 es X, $-CX_3$, $-CX_2H$, o $-C(X)H_2$. En aún otras formas de realización, R^6 es $-CF_3$, $-CF_2H$, o CFH_2 .

En una forma de realización, R^x es H.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1a) en donde W es N y Z es CH. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1a) en donde W es CH y Z es N.

En una forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1b):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{1b} es arilo, $-(CH_2)_nQ$, $-CHQR$, y $-CQ(R)_2$,

donde Q es arilo, $-OR$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, o $-N(R)S(O)_2R$, y

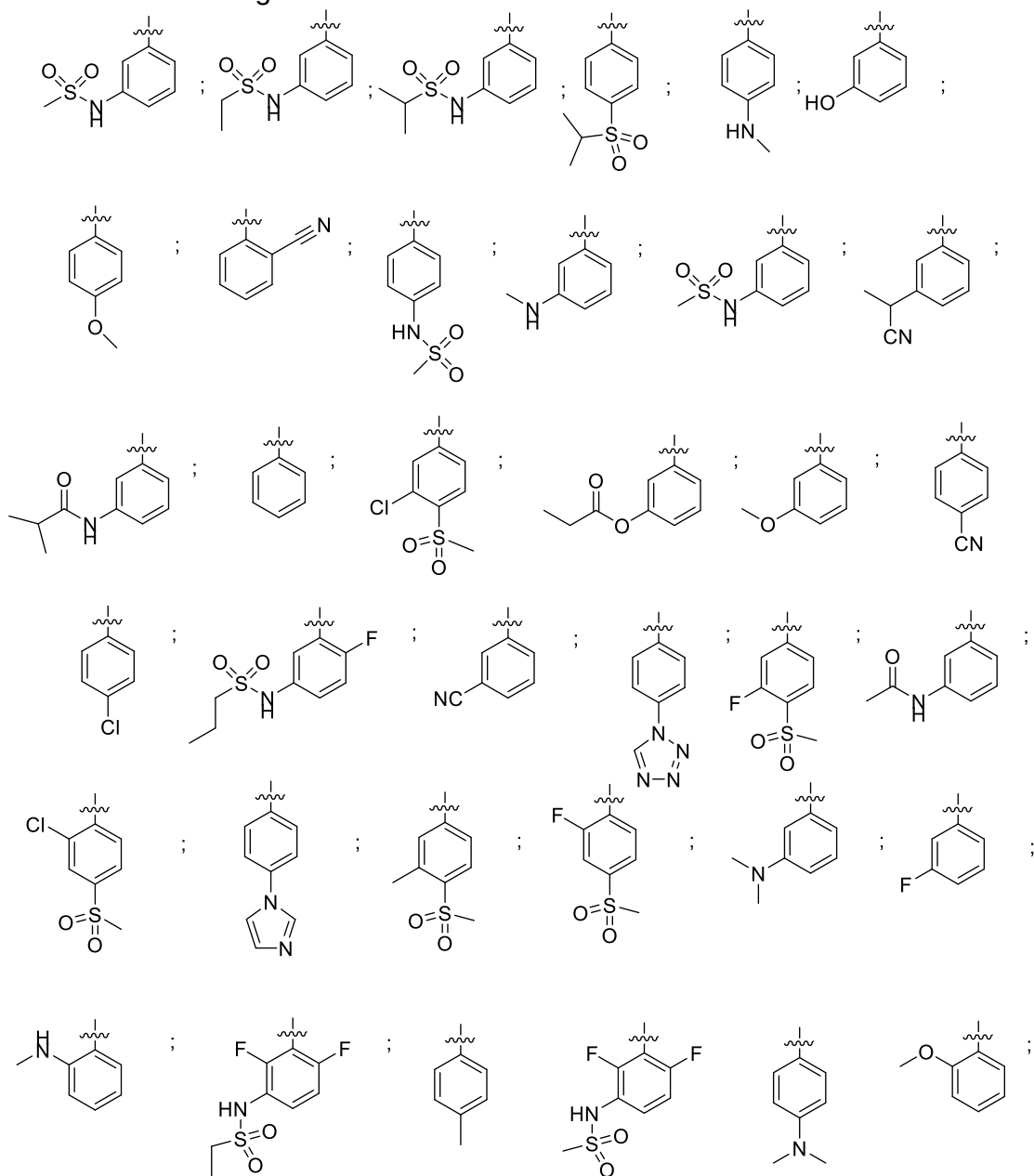
donde R^{1b} y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q .

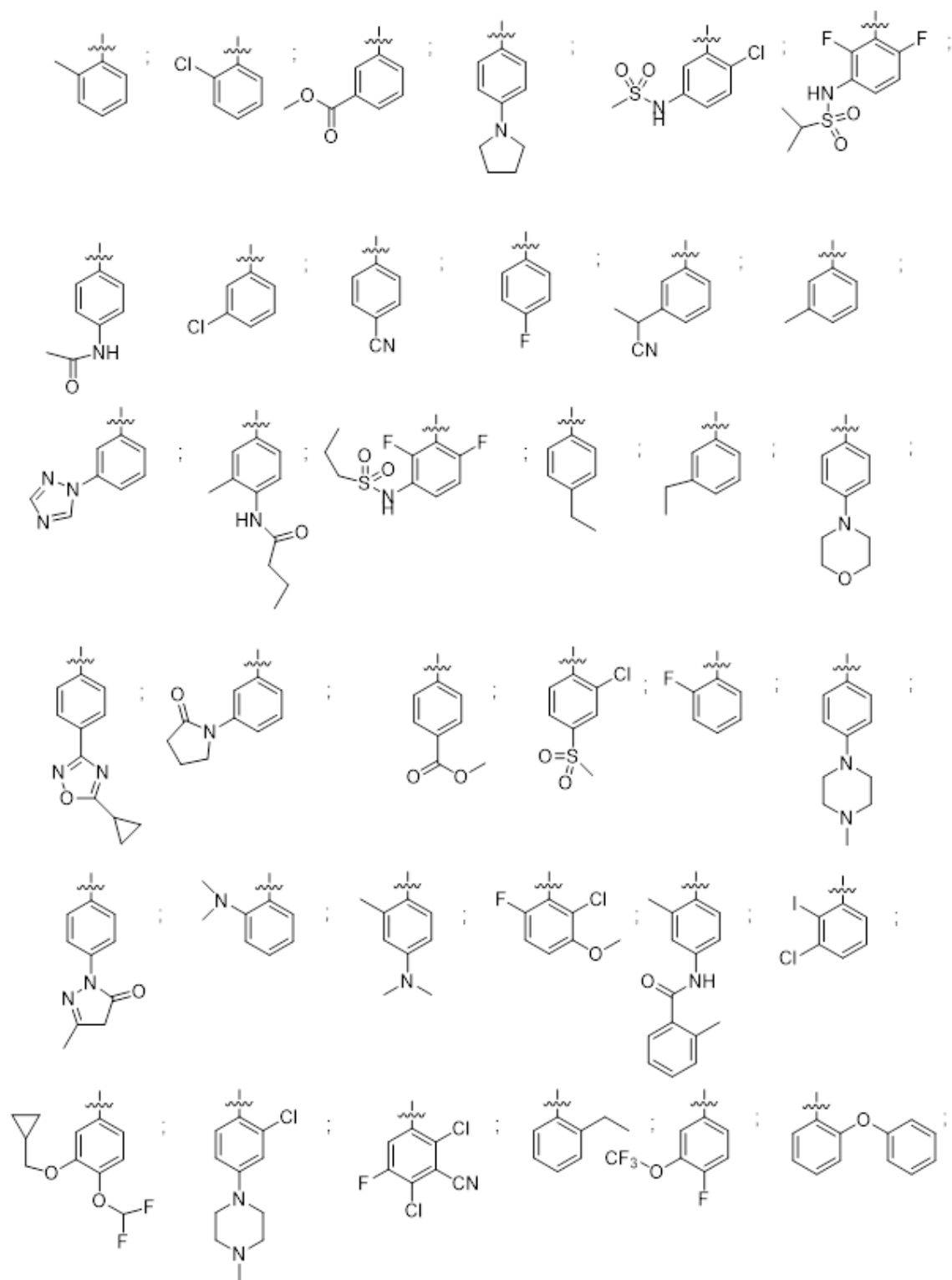
En una forma de realización, R^{1b} es arilo. En otra forma de realización, R^{1b} es fenilo.

En algunas formas de realización, R^{1b} y/o Q está sustituido con uno o más R^q . En otras formas de realización, los sustituyentes se seleccionan de C_{1-6} alquilo,

C₂₋₆ alqueno, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR, -SR, -O(CH₂)_nR, -OX₃, -OX₂H, -O(X)H₂, -C(O)OR, -C(O)R, -OC(O)R, X, -CX₃, -CX₂H, -C(X)H₂, -CN, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)S(O)₂R, S(O)₂R, -B(OR)₂, -C(H)Q'R, o -(CH₂)_nQ', en donde Q' es C₁₋₆ alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR', -C(O)OR', -OC(O)R', X, -CX₃, -CX₂H, -C(X)H₂, -CN, -N(R')₂, -N(R')C(O)R', o -N(R')S(O)₂R', y en donde R^q y/o Q' está opcionalmente sustituido con uno o más R^y.

En otras formas de realización, R^{1b} opcionalmente sustituido con uno o más R^q tiene una de las siguientes estructuras:

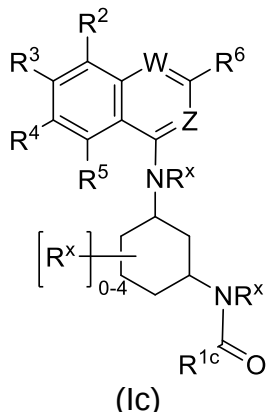




En algunas formas de realización, R⁶ es -CF₃, -CF₂H, o CFH₂.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1b) en donde W es N y Z es CH. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1b) en donde W es CH y Z es N.

En una forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1c):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{1c} es heterociclilo, $-(CH_2)_nQ$, $-CHQR$, o $-CQ(R)_2$,

en donde Q es heterociclo, $-OR$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, o $-N(R)S(O)_2R$, y

donde R^{1c} y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q .

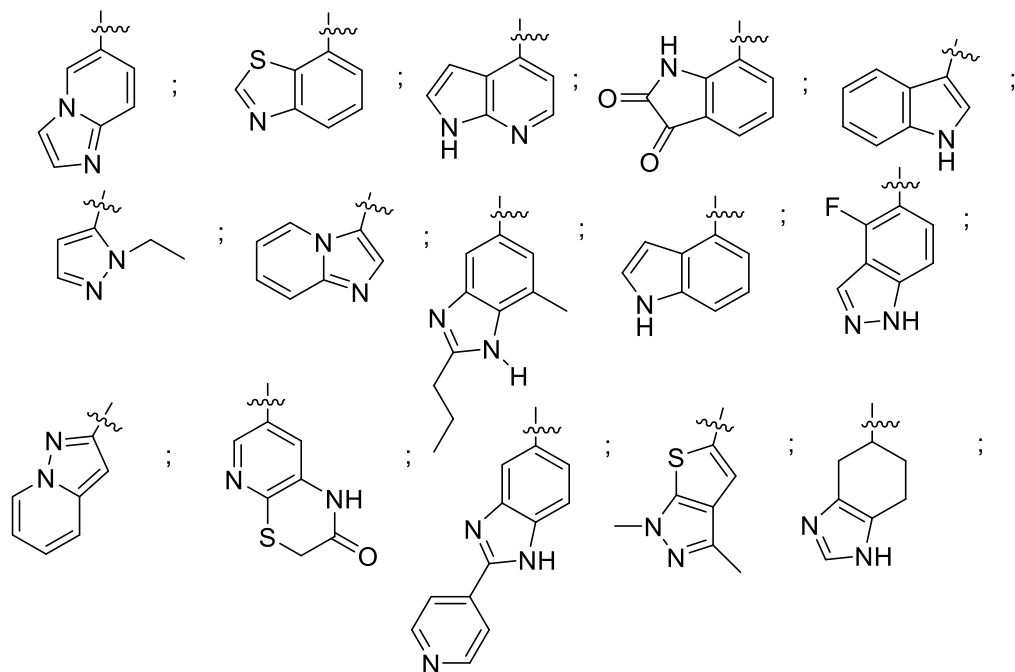
En una forma de realización, R^{1c} es heterociclilo.

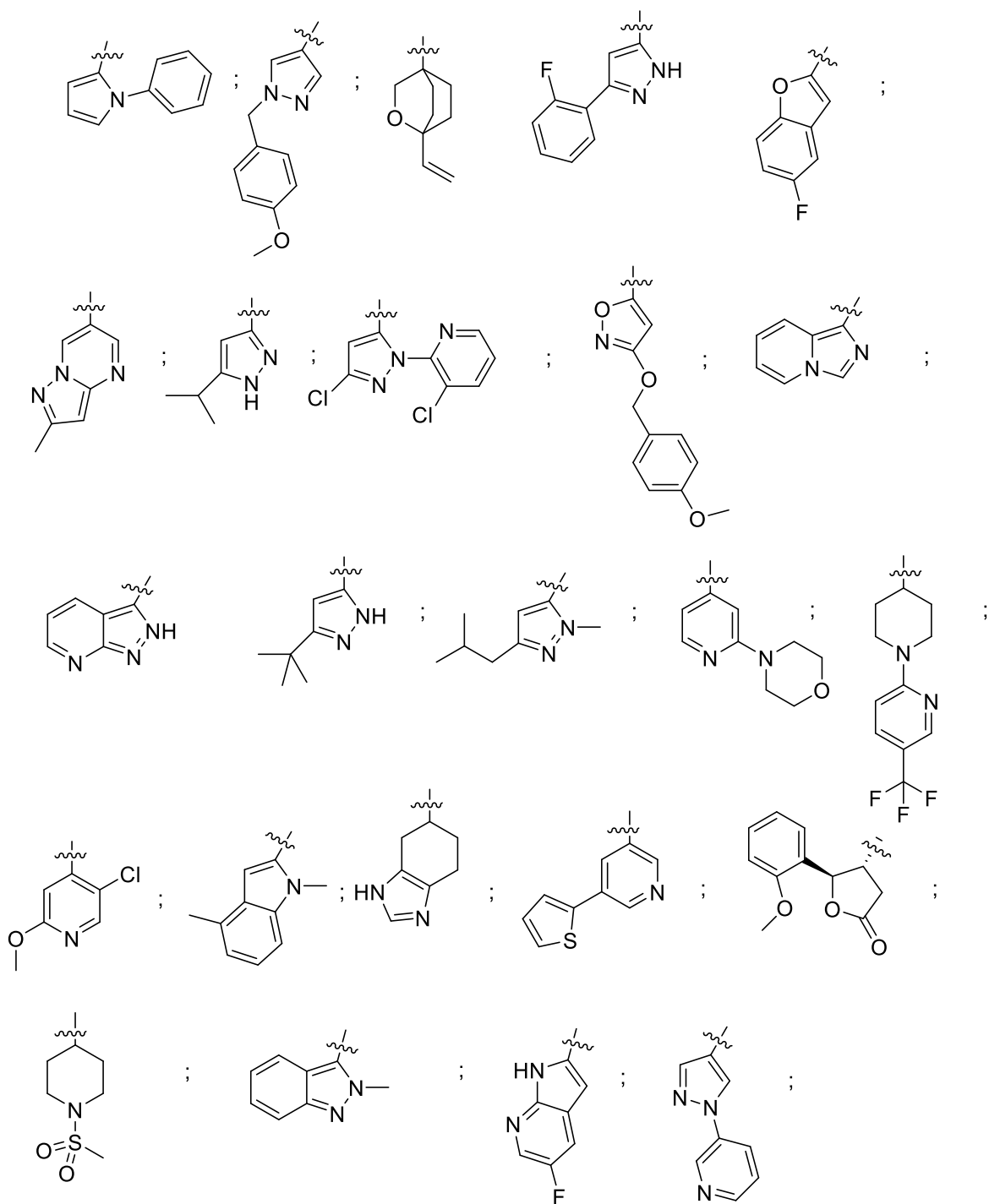
En otra forma de realización, el heterociclilo es porciones anulares aromáticas y no aromáticas que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo, y en donde el heteroátomo se selecciona entre N, O, S o P.

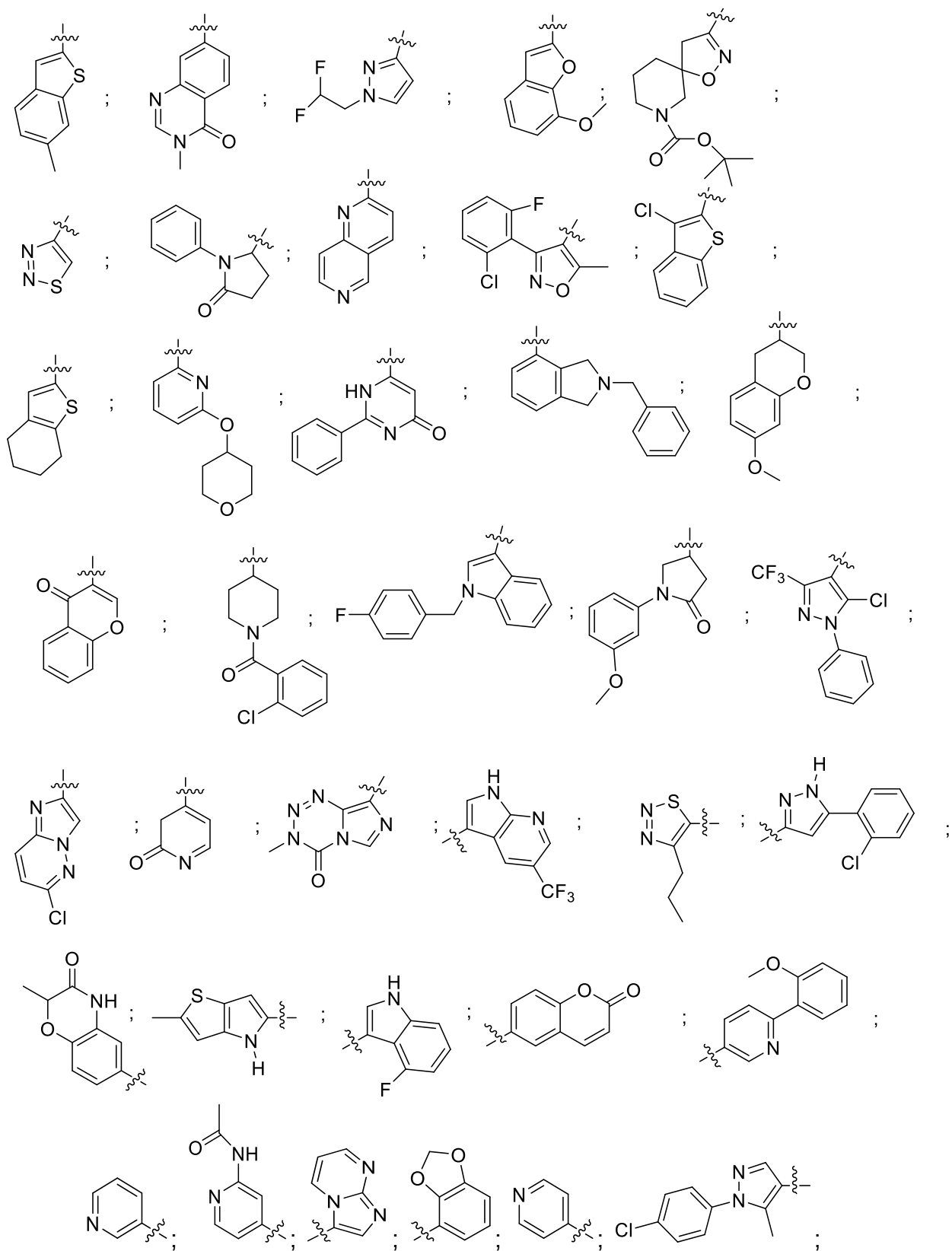
En algunas formas de realización, R^{1c} y/o Q está sustituido con uno o más R^q .

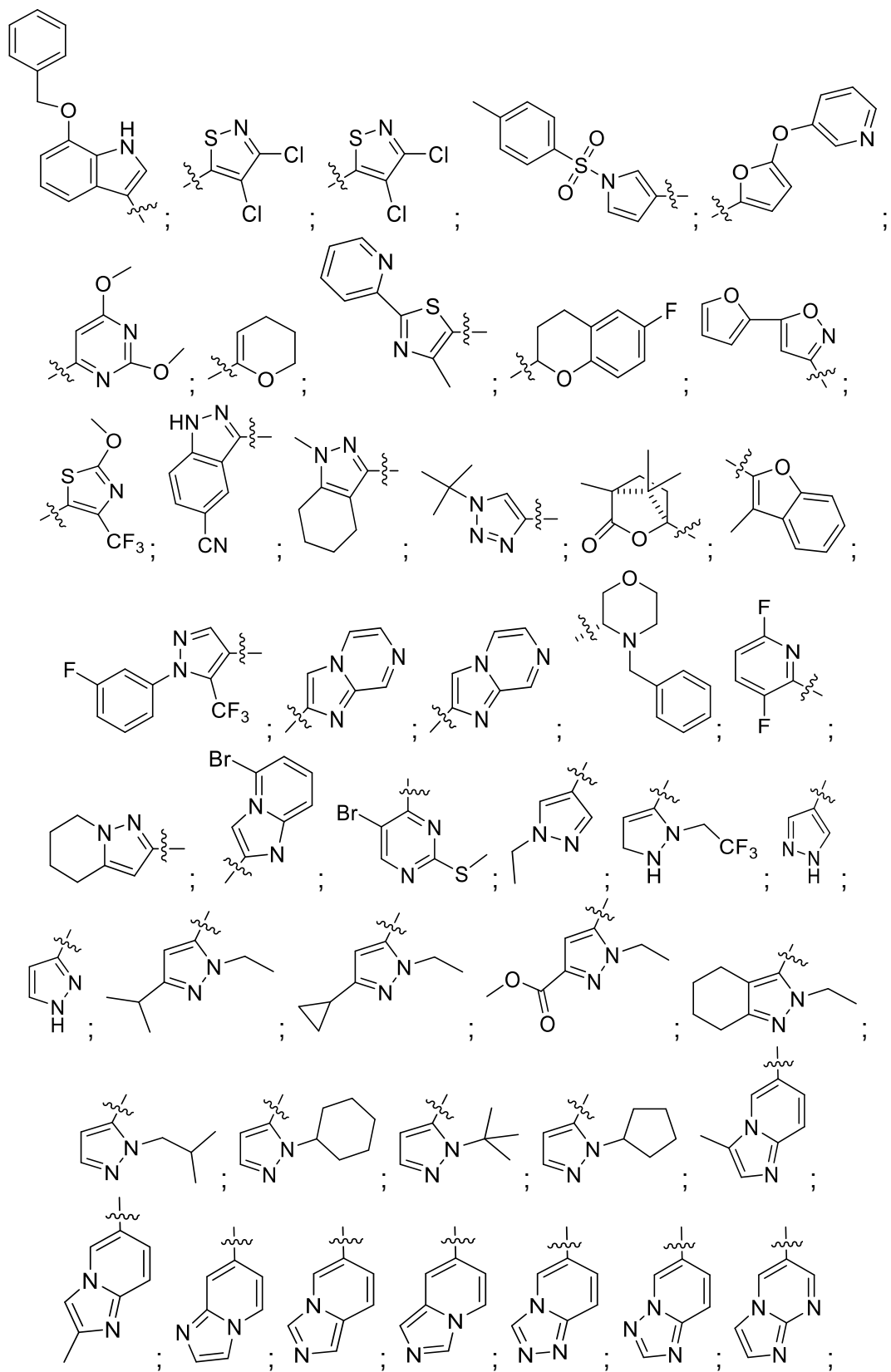
En otras formas de realización, los sustituyentes se seleccionan de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-OR$, $-SR$, $-O(CH_2)_nR$, $-OX_3$, $-OX_2H$, $-O(X)H_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-OC(O)R$, X , $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(O)_2$, $=NH$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $S(O)_2R$, $-C(H)Q'R$, o $-(CH_2)_nQ'$, en donde Q' es C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, OR' , $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, X , $-CX_3$, $-CX_2H$, $-C(CH_3)_2X$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(X)H_2$, $-CN$, $-N(R')_2$, $-N(R')C(O)R'$, o $-N(R')S(O)_2R'$, y en donde R^q y/o Q' está opcionalmente sustituido con uno o más R^y .

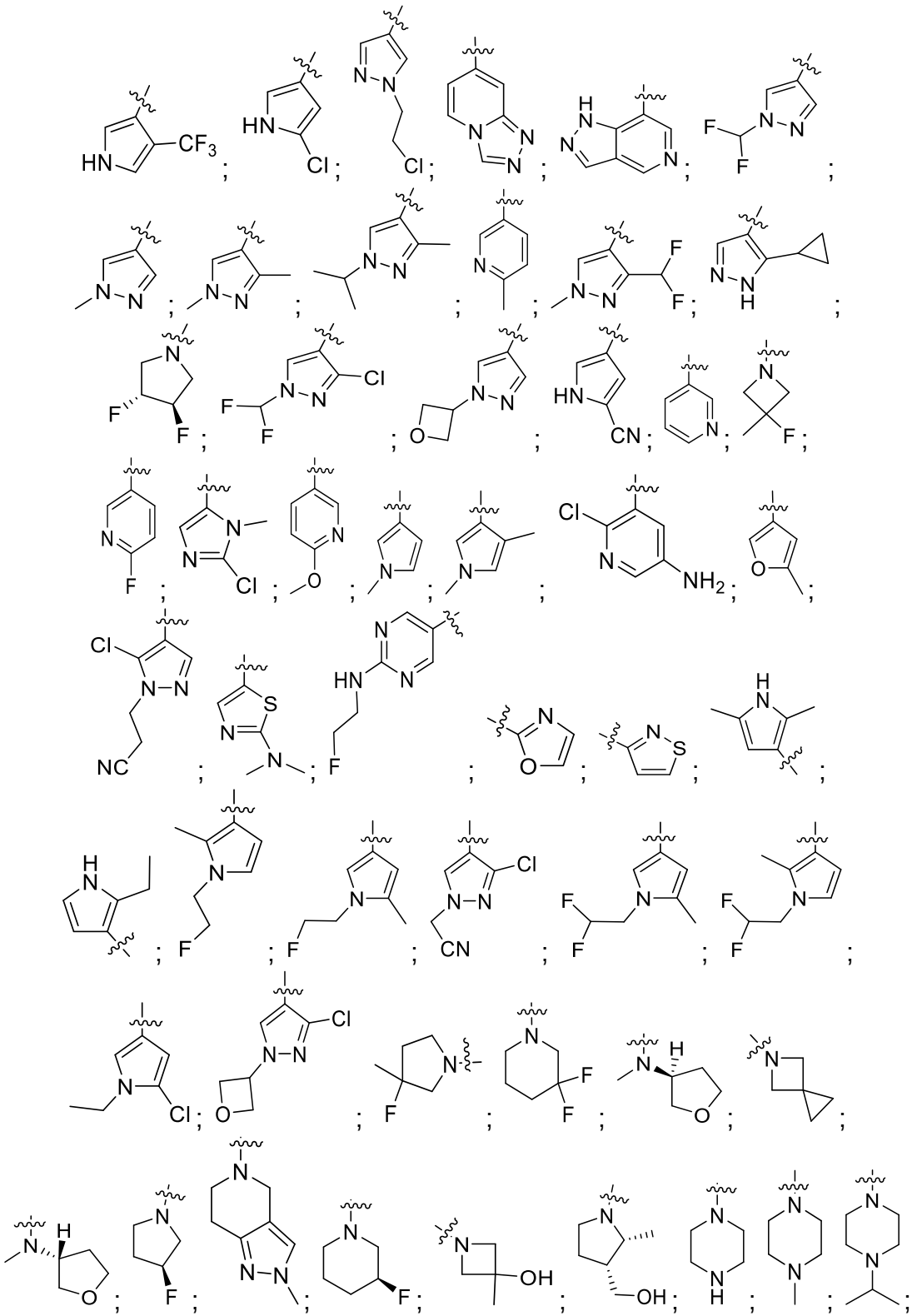
En algunas formas de realización, R^{1c} opcionalmente sustituido con uno o más R^q tiene una de las siguientes estructuras:

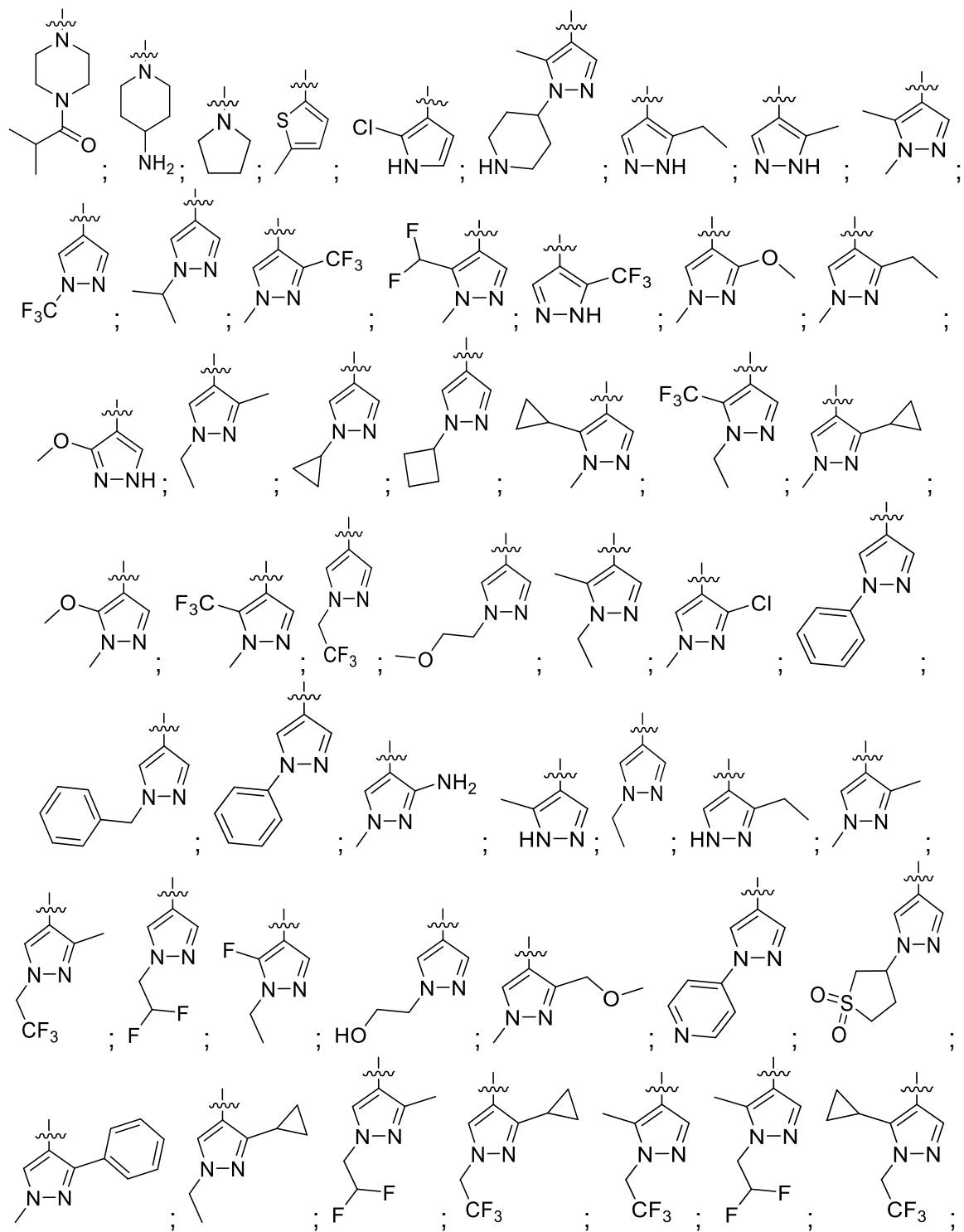


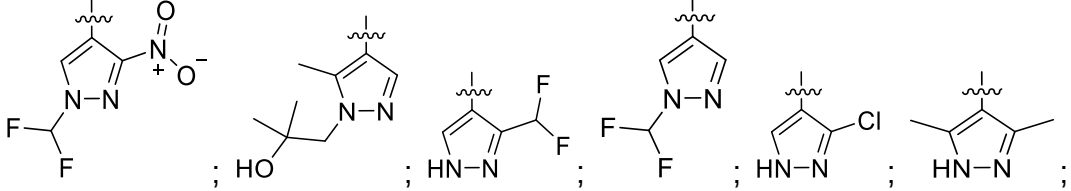
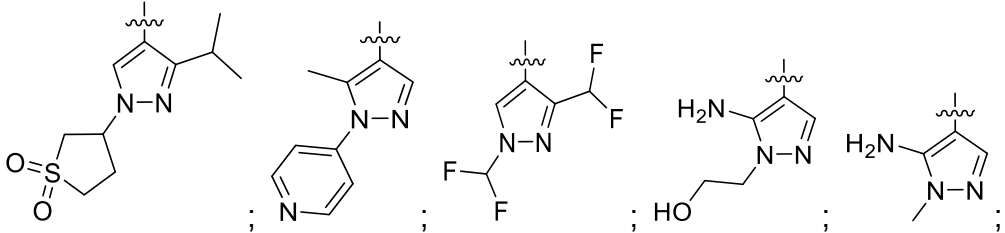
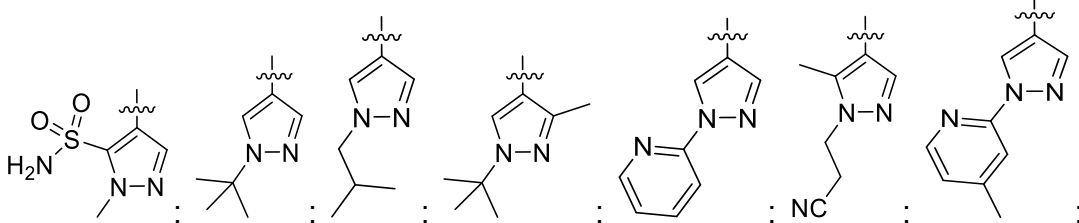
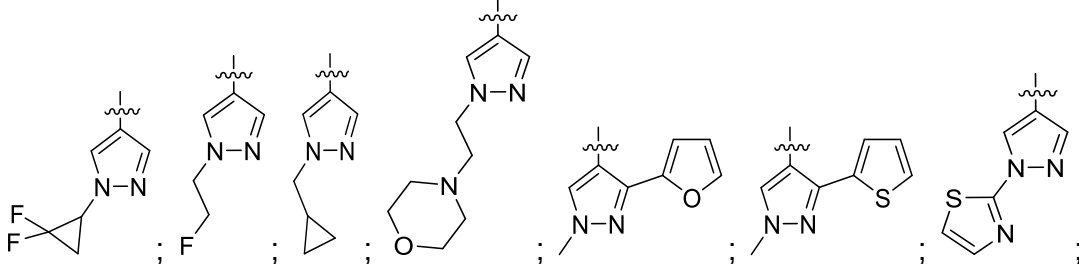
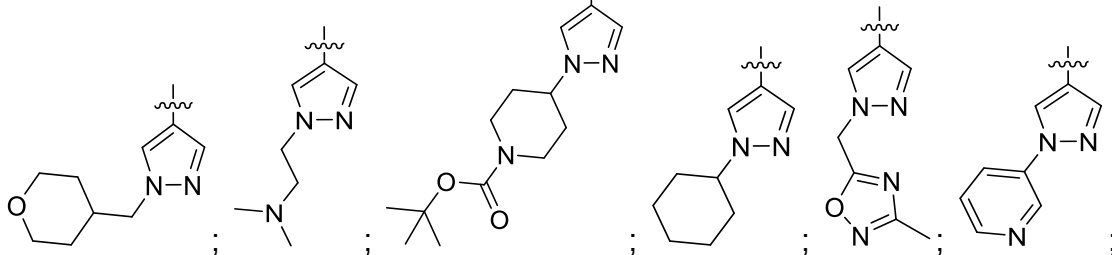
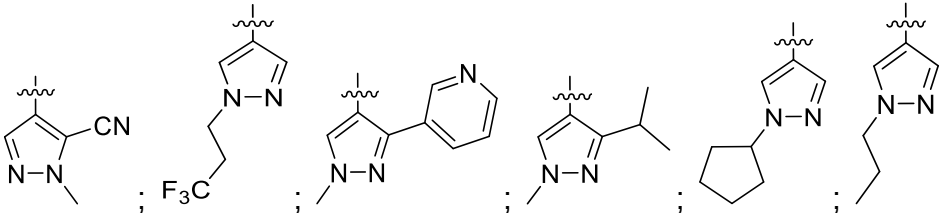


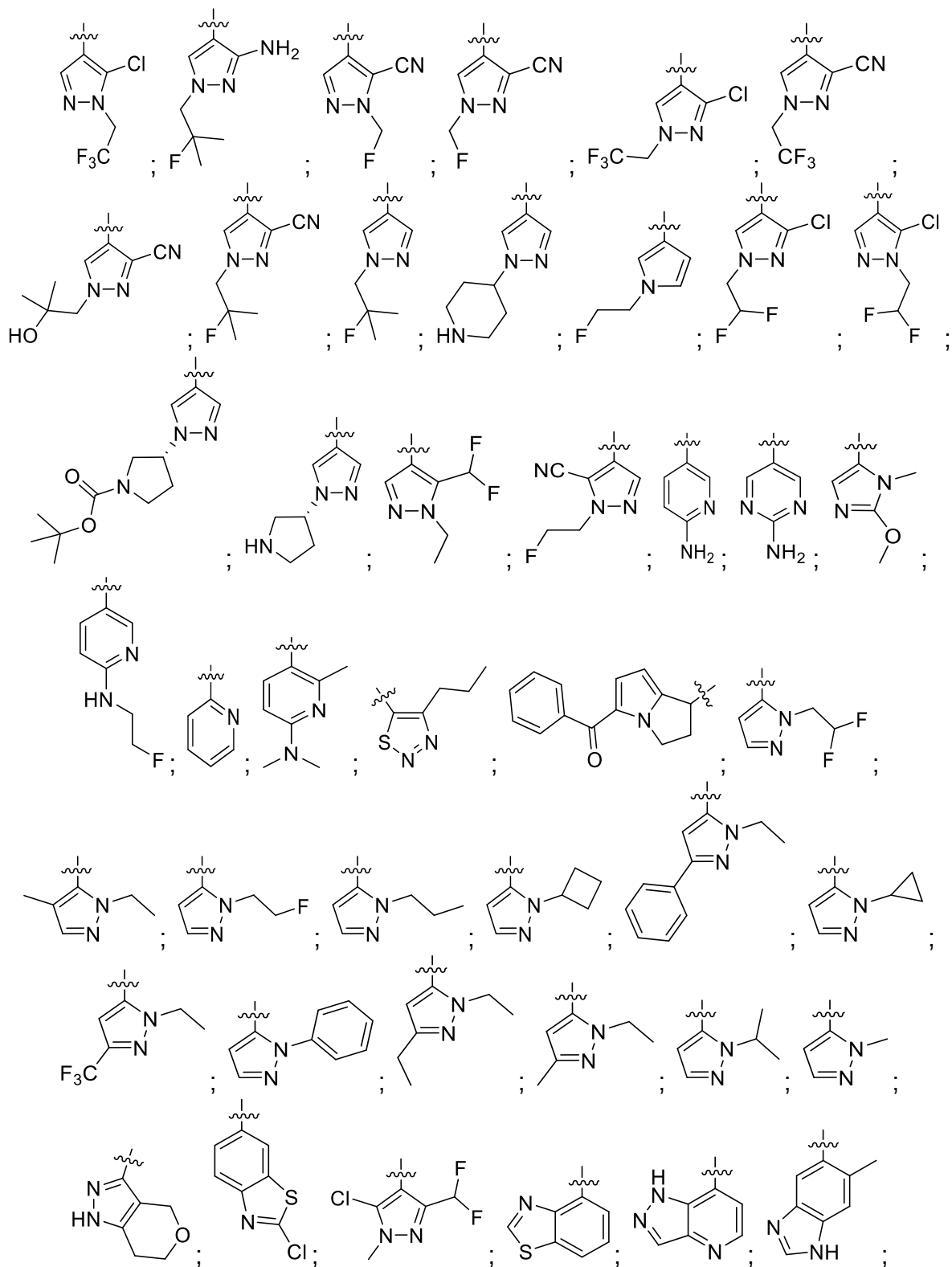


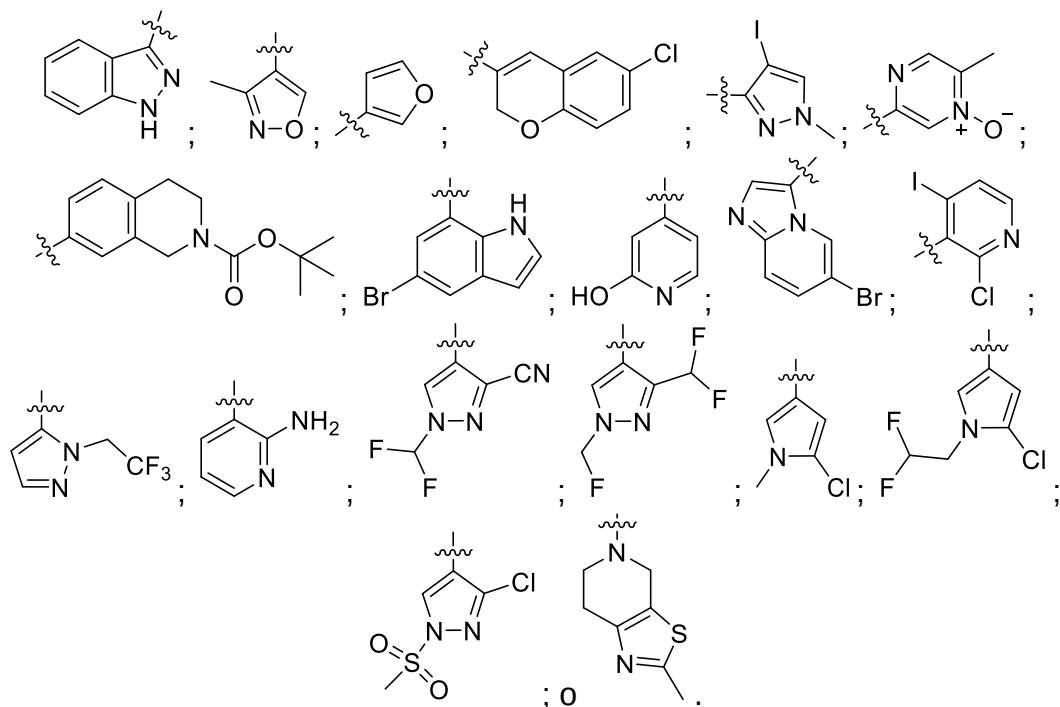












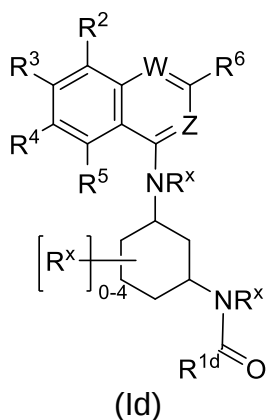
En otras formas de realización, R^4 y R^6 son independientemente en cada instancia H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR, -C(O)OR, -OC(O)R, X, -CX₃, -CX₂H, -C(X)H₂, -CN, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)S(O)₂R, o S(O)₂R.

En formas de realización específicas, R^6 es X, -CX₃, -CX₂H, o -C(X)H₂. En aún otras formas de realización, R^6 es -CF₃, -CF₂H, o CFH₂.

En una forma de realización, R^x es H.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1c) en donde W es N y Z es CH. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1c) en donde W es CH y Z es N.

En una forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1d):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{1d} es $CQ(R)_2$,

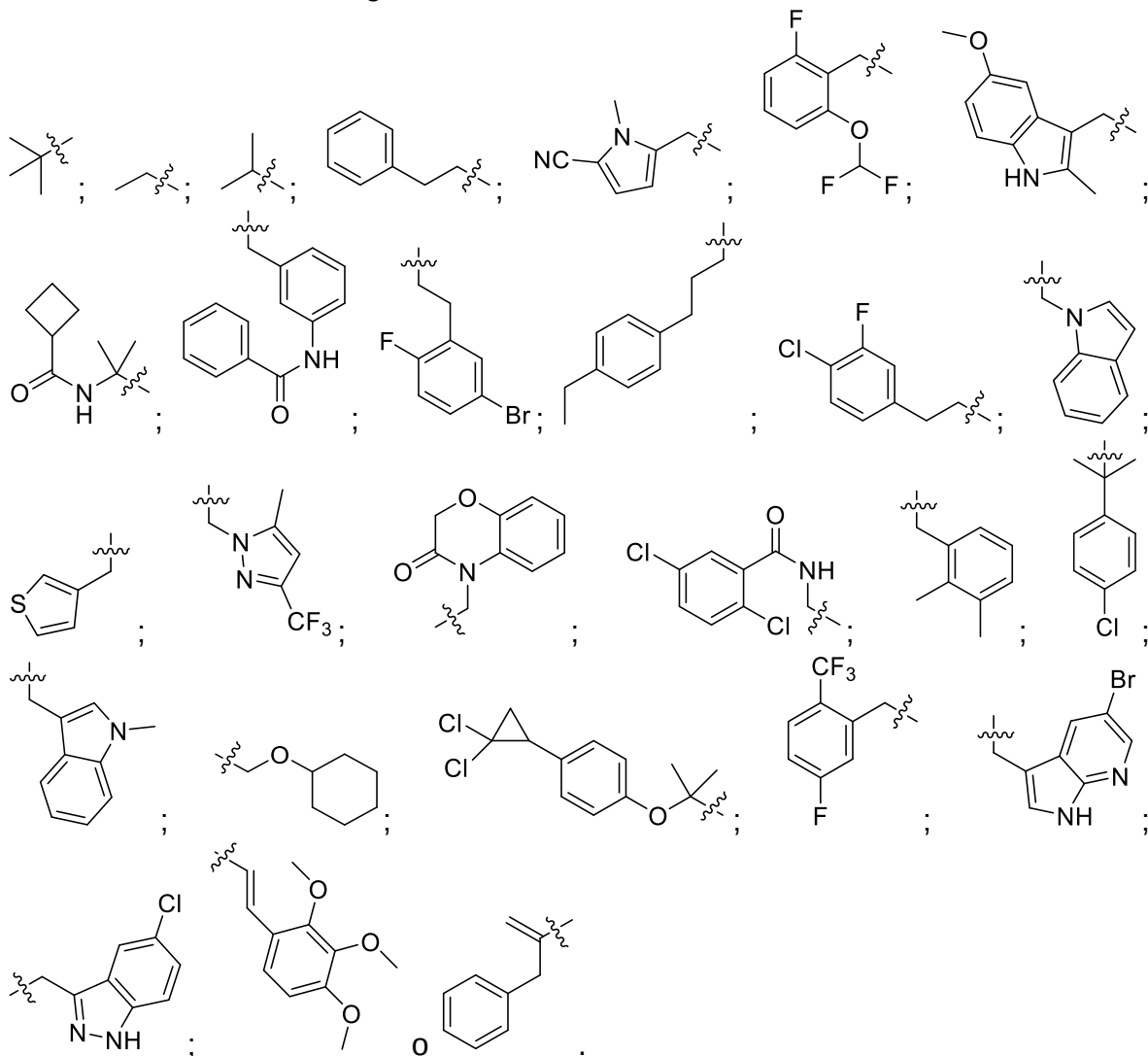
donde Q es C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, -OR, - $CH_2C(O)OR$, - $C(O)OR$, - $C(O)NHR$, - $OC(O)R$, - CX_3 , - CX_2H , - $C(X)H_2$, -CN, - $N(R)_2$, - $N(R)C(O)R$, - $N(R)C(O)OR$, o - $N(R)S(O)_2R$, y

donde R^{1d} y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q .

En determinadas formas de realización, Q se selecciona entre C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y $N(R)C(O)R$.

En otras formas de realización, R es independientemente C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, alquilamino, - $(CH_2)_nR'$, X, H, arilo, cicloalquilo o heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^{1d} opcionalmente sustituido con uno o más R^q tiene una de las siguientes estructuras:

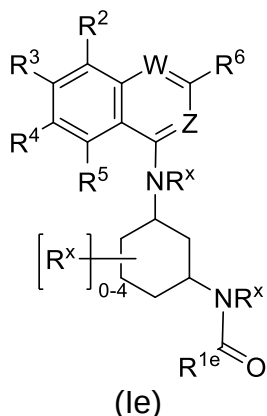


En una forma de realización, R^6 es X, - CX_3 , - CX_2H , o - $C(X)H_2$. En aún otras formas de realización, R^6 es - CF_3 , - CF_2H , o CFH_2 .

En una forma de realización, R^x es H.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1d) en donde W es N y Z es CH. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1d) en donde W es CH y Z es N.

En una forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1e):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^{1e} es $-\text{CHQR}$,

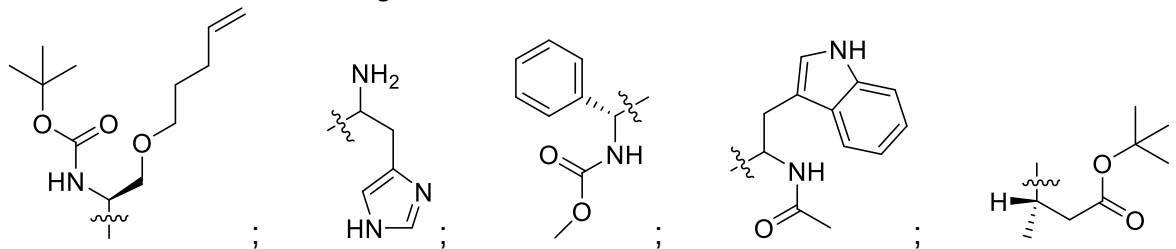
donde Q es C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-\text{OR}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CX}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{X})\text{H}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, o $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, y

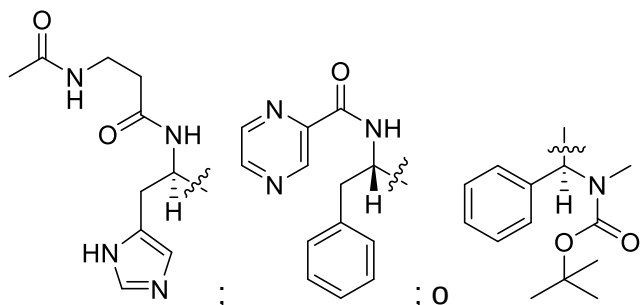
donde cada R^{1e} y/o Q está opcionalmente sustituido con uno o más R^q .

En formas de realización específicas, Q se selecciona de C_{1-6} alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ y $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$.

En otras formas de realización, R es independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, alquilamino, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, X, arilo, cicloalquilo o heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^{1e} opcionalmente sustituido con uno o más R^q tiene una de las siguientes estructuras:



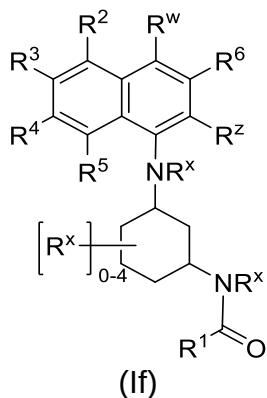


En formas de realización específicas, R^6 es X, $-CX_3$, $-CX_2H$, o $-C(X)H_2$. En aún otras formas de realización, R^6 es $-CF_3$, $-CF_2H$, o CFH_2 .

En una forma de realización, R^x es H.

En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1e) en donde W es N y Z es CH. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de la Fórmula (1e) en donde W es CH y Z es N.

En una forma de realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (1f):



o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde:

R^W o R^Z son independientemente C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, H, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo.

En formas de realización específicas, R^6 es X, $-CX_3$, $-CX_2H$, o $-C(X)H_2$. En aún otras formas de realización, R^6 es $-CF_3$, $-CF_2H$, o CFH_2 .

En una forma de realización específica, R^W y R^Z son ambos H.

En otra forma de realización, R^x es H.

En una forma de realización, un compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos enumerados en la siguiente Tabla, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

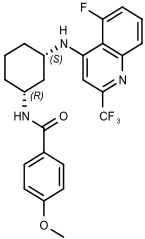
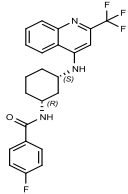
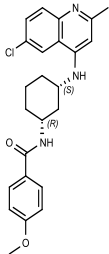
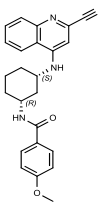
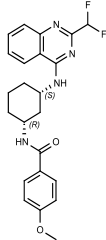
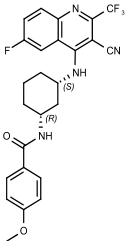
Tabla

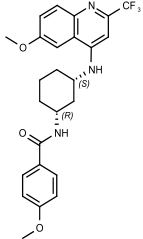
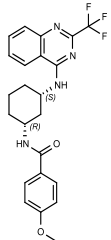
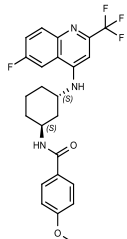
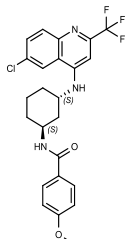
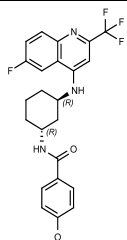
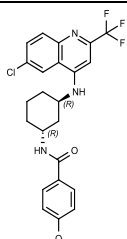
Compuestos representativos que tienen la Estructura (I)

Estructura	Comp N.º
------------	-------------

Estructura	Comp N.º
	Ej. 1
	Ej. 2
	Ej. 3
	Ej. 4
	Ej. 5
	Ej. 6

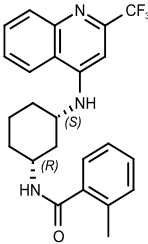
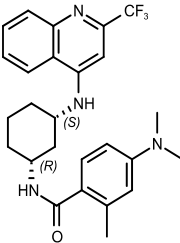
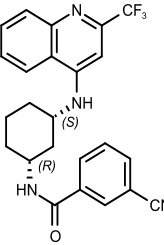
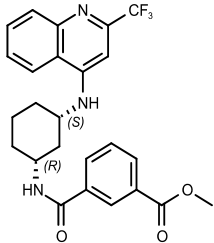
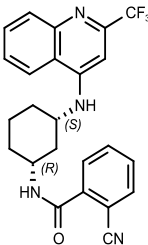
Estructura	Comp N.º
	1-1
	1-2
	1-3
	1-4
	1-5
	1-6

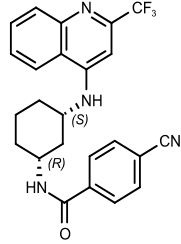
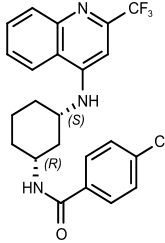
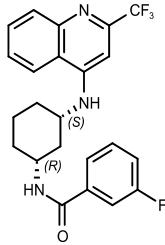
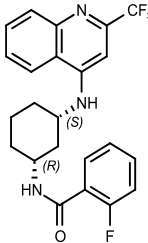
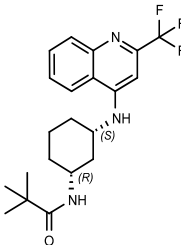
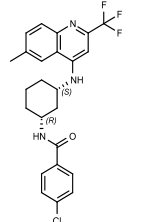
Estructura	Comp N.º
	1-7
	1-8
	1-9
	1-10
	1-11
	1-12

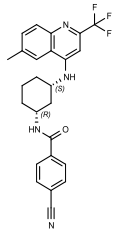
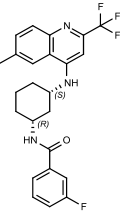
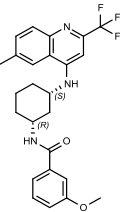
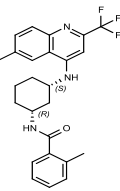
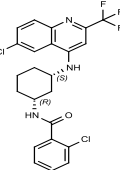
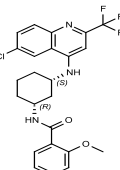
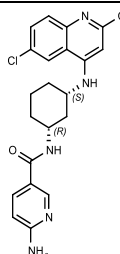
Estructura	Comp N.º
	1-13
	1-14
	1-15
	1-16
	1-17
	1-18

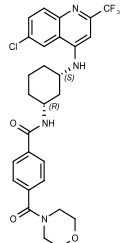
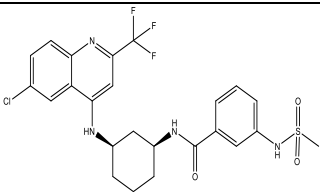
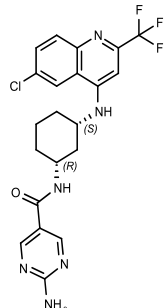
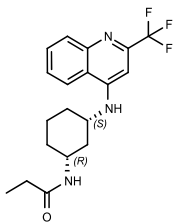
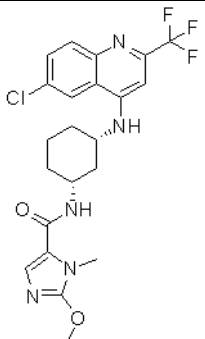
Estructura	Comp N.º
	Ej. 7
	Ej. 8
	2-1
	2-2
	Ej. 9

Estructura	Comp N.º
	Ej. 10
	Ej. 11
	Ej. 12
	Ej. 13
	3-1

Estructura	Comp N.º
	3-2
	3-3
	3-4
	3-5
	3-6

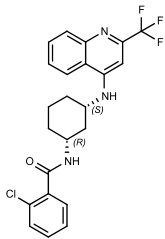
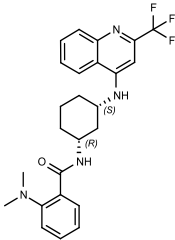
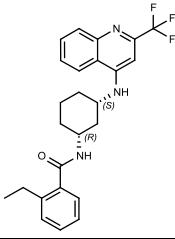
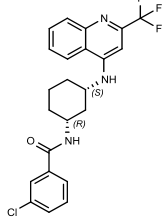
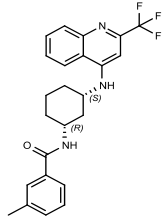
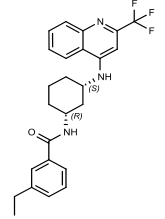
Estructura	Comp N.º
	3-7
	3-8
	3-9
	3-10
	3-11
	3-12

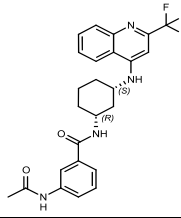
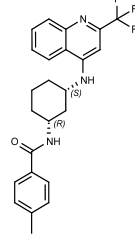
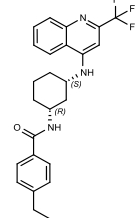
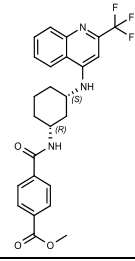
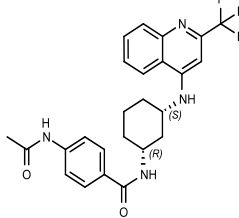
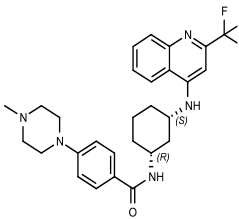
Estructura	Comp N.º
	3-13
	3-14
	3-15
	3-16
	3-17
	3-18
	3-19

Estructura	Comp N.º
	3-20
	Ej. 14
	Ej. 15
	Ej. 16
	Ej. 17

Estructura	Comp N.º
	Ej. 18
	Ej. 19
	4-1
	4-2
	4-3

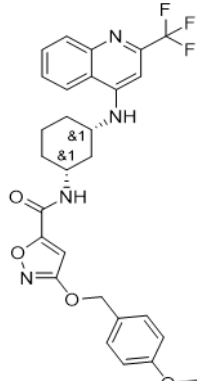
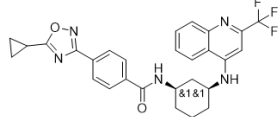
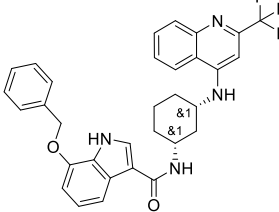
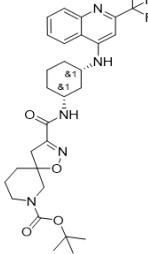
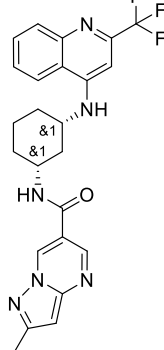
Estructura	Comp N.º
	4-4
	4-5
	4-6
	4-7
	4-8
	4-9

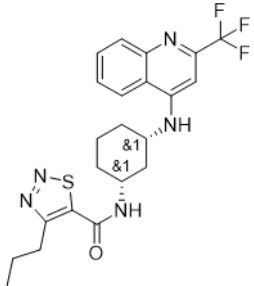
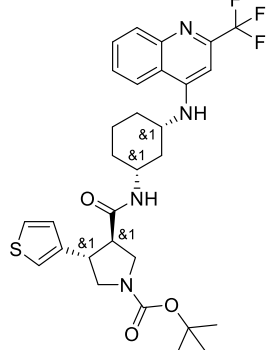
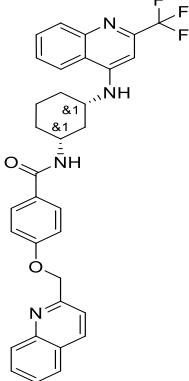
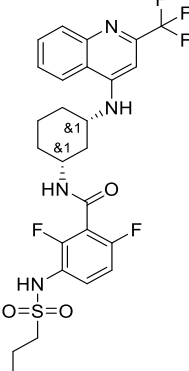
Estructura	Comp N.º
	4-10
	4-11
	4-12
	4-13
	4-14
	4-15

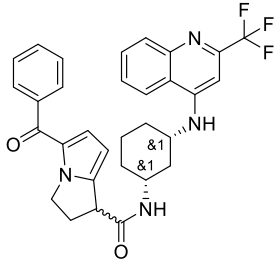
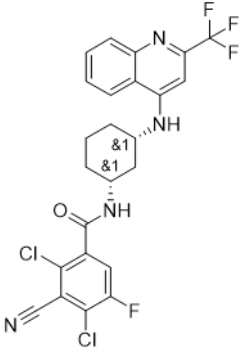
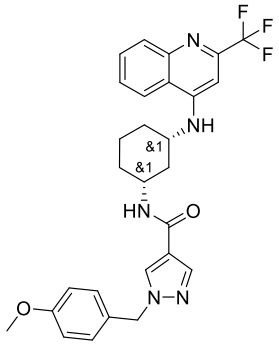
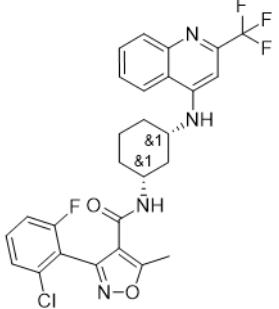
Estructura	Comp N.º
	4-16
	4-17
	4-18
	4-19
	4-20
	4-21

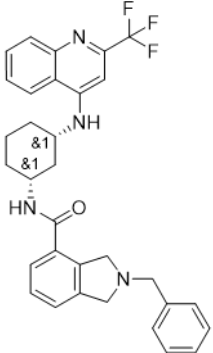
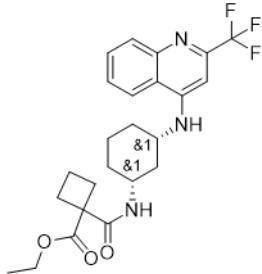
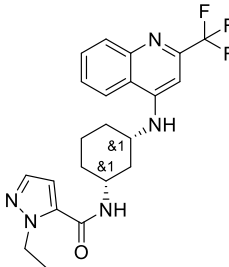
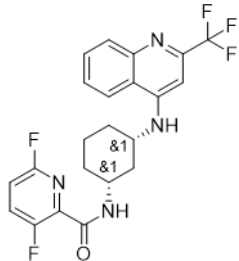
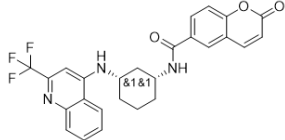
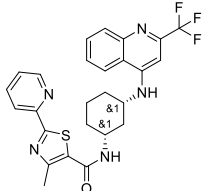
Estructura	Comp N.º
	4-22
	4-23
	4-24
	4-25
	4-26
	4-27

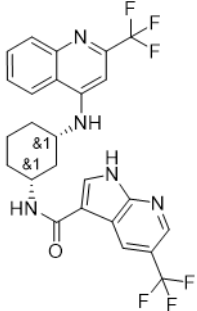
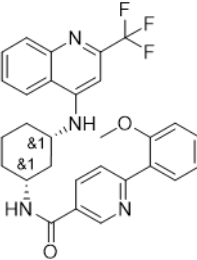
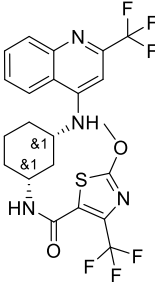
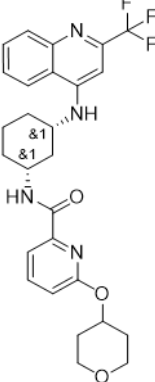
Estructura	Comp N.º
	4-28
	4-29
	4-30
	4-31
	4-32
	4-33
	4-34

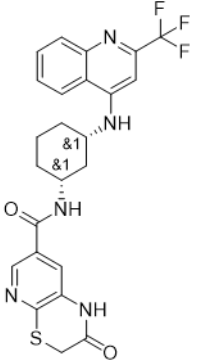
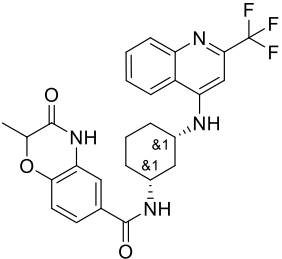
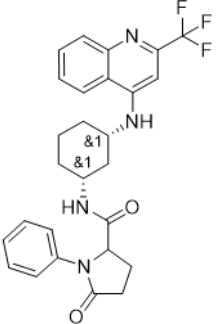
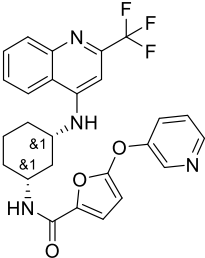
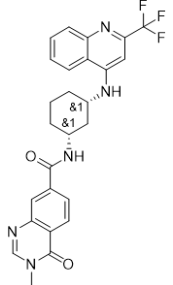
Estructura	Comp N.º
	4-35
	4-36
	4-37
	4-38
	4-39

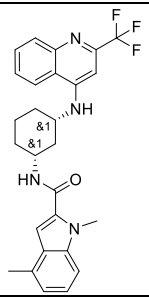
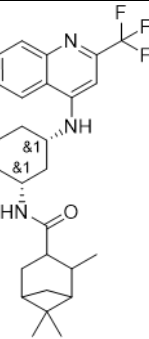
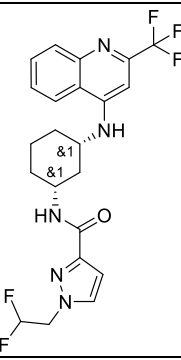
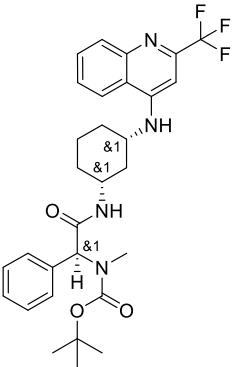
Estructura	Comp N.º
	4-40
	4-41
	4-42
	4-43

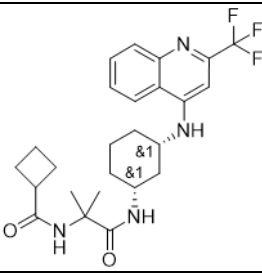
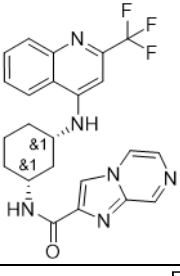
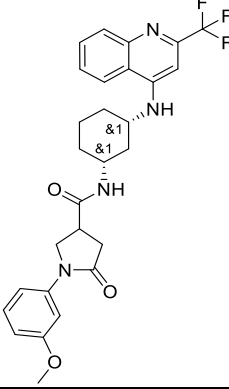
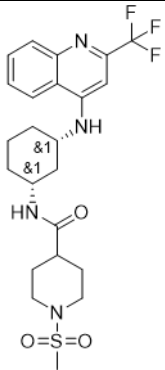
Estructura	Comp N.º
	4-44
	4-45
	4-46
	4-47

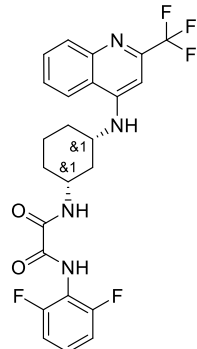
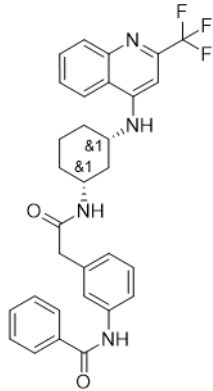
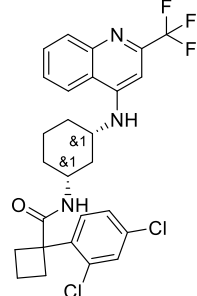
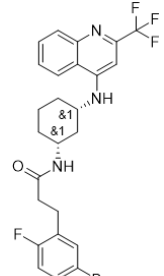
Estructura	Comp N.º
	4-48
	4-49
	4-50
	4-51
	4-52
	4-53

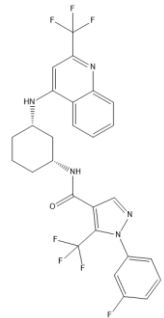
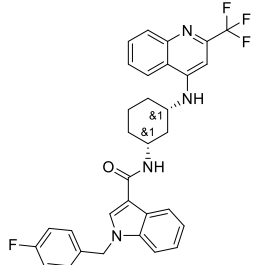
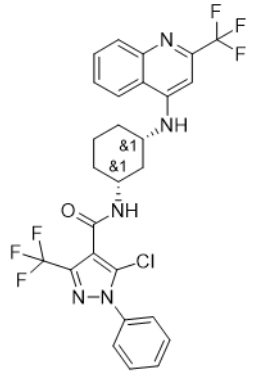
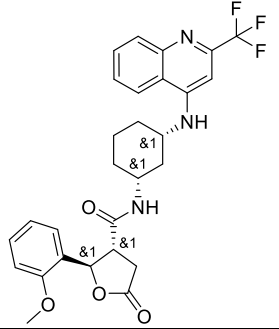
Estructura	Comp N.º
	4-54
	4-55
	4-56
	4-57

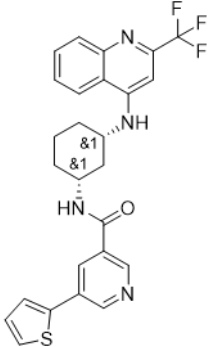
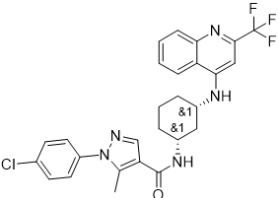
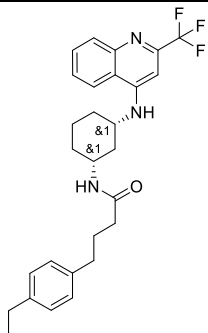
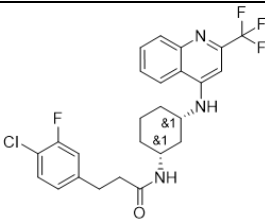
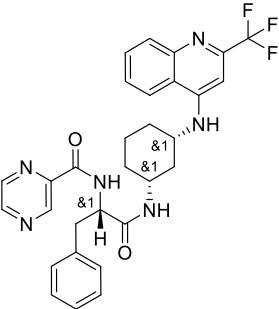
Estructura	Comp N.º
	4-58
	4-59
	4-60
	4-61
	4-62

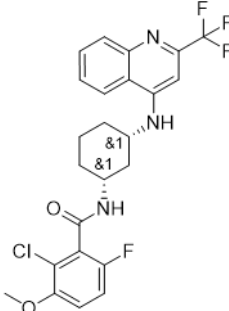
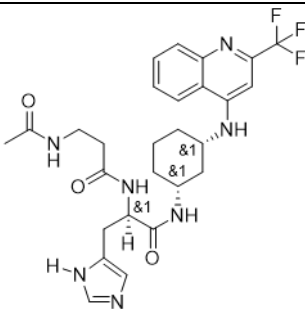
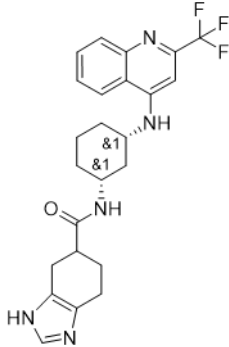
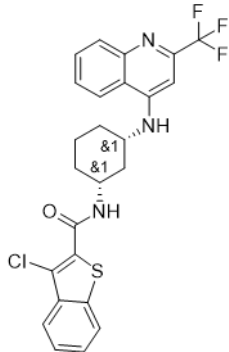
Estructura	Comp N.º
	4-63
	4-64
	4-65
	4-66

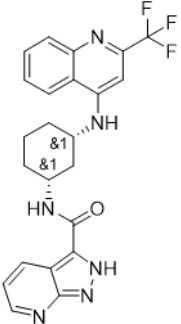
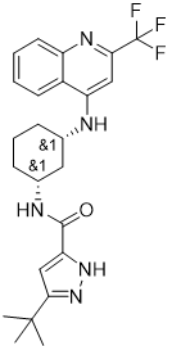
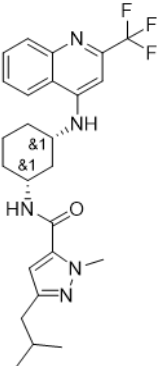
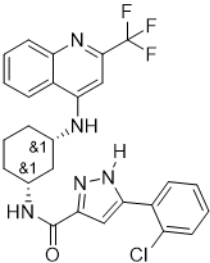
Estructura	Comp N.º
	4-67
	4-68
	4-69
	4-70

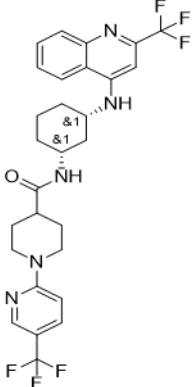
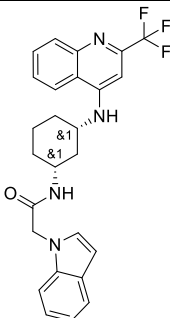
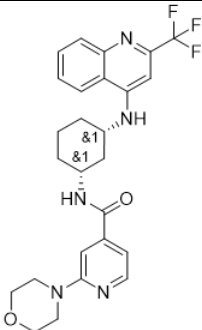
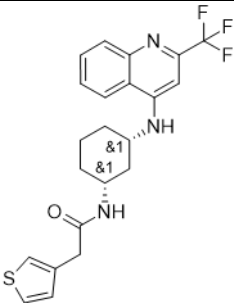
Estructura	Comp N.º
	4-71
	4-72
	4-73
	4-74

Estructura	Comp N.º
	4-75
	4-76
	4-77
	4-78

Estructura	Comp N.º
	4-79
	4-80
	4-81
	4-82
	4-83

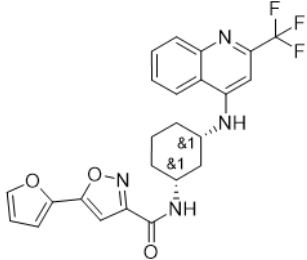
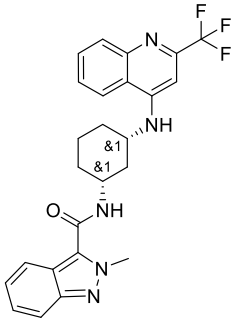
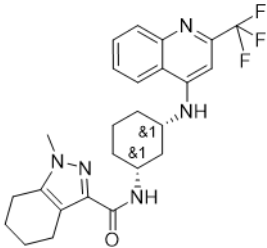
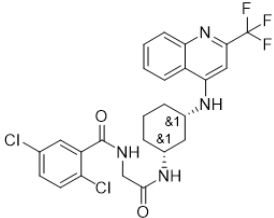
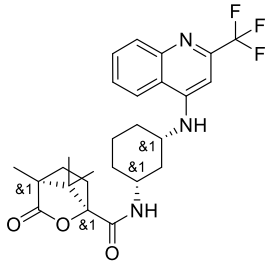
Estructura	Comp N.º
	4-84
	4-85
	4-86
	4-87

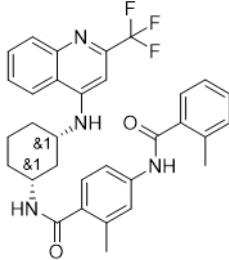
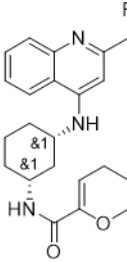
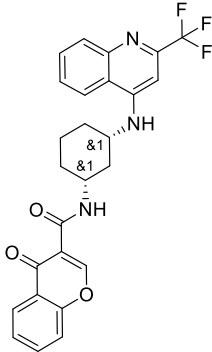
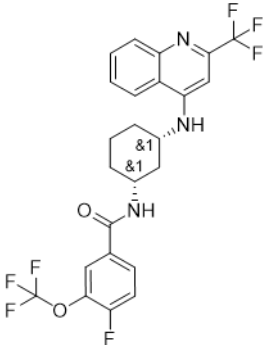
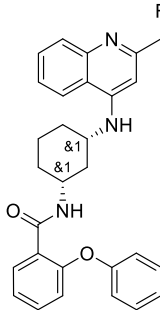
Estructura	Comp N.º
	4-88
	4-89
	4-90
	4-91

Estructura	Comp N.º
	4-92
	4-93
	4-94
	4-95

Estructura	Comp N.º
	4-96
	4-97
	4-98
	4-99

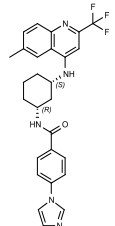
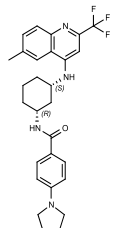
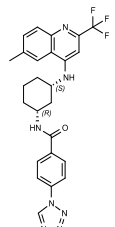
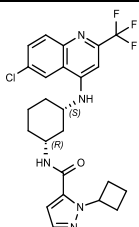
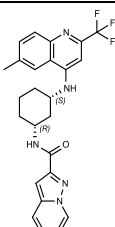
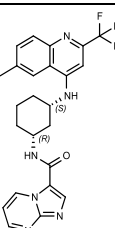
Estructura	Comp N.º
	4-100
	4-101
	4-102
	4-103

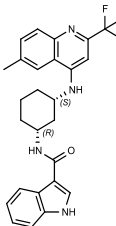
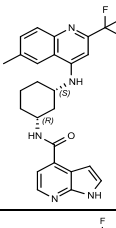
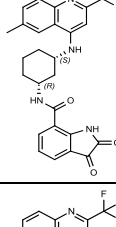
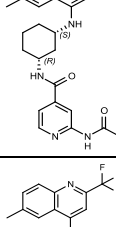
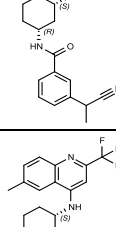
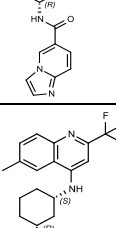
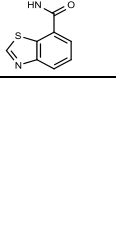
Estructura	Comp N.º
	4-104
	4-105
	4-106
	4-107
	4-108

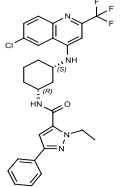
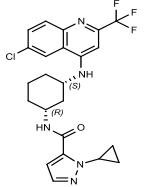
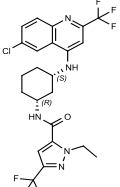
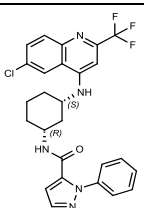
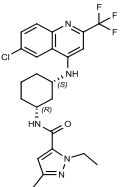
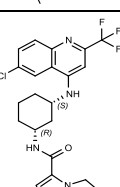
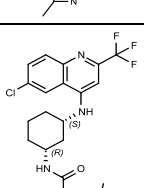
Estructura	Comp N.º
	4-109
	4-110
	4-111
	4-112
	4-113

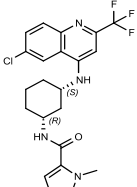
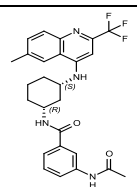
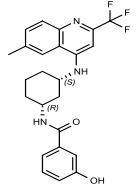
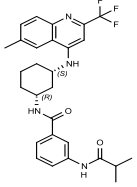
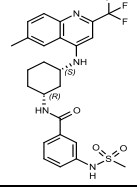
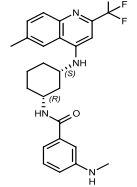
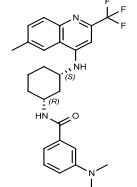
Estructura	Comp N.º
	4-114
	4-115
	4-116
	4-117

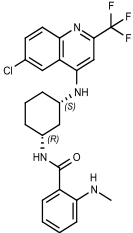
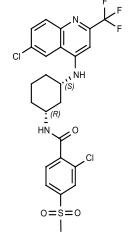
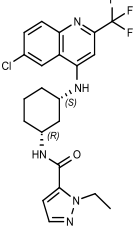
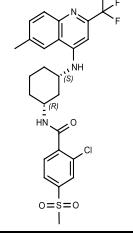
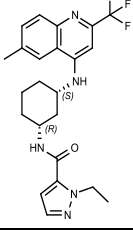
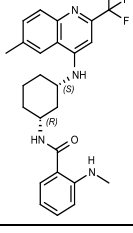
Estructura	Comp N.º
	4-118
	4-119
	4-120
	4-121

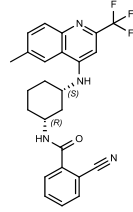
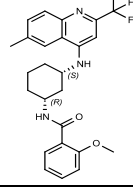
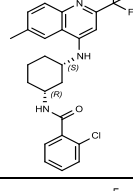
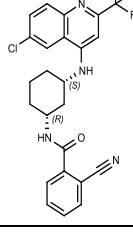
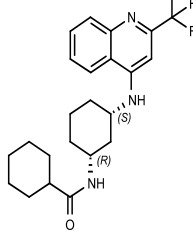
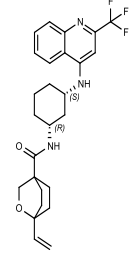
Estructura	Comp N.º
	4-133
	4-134
	4-135
	4-136
	4-137
	4-138

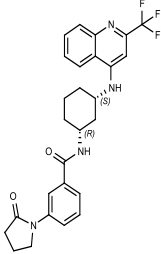
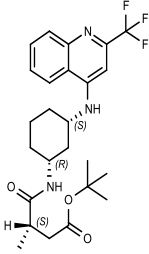
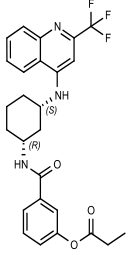
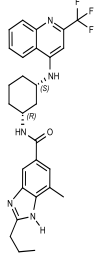
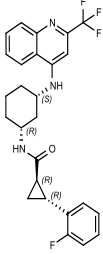
Estructura	Comp N.º
	4-139
	4-140
	4-141
	4-142
	4-143
	4-144
	4-145

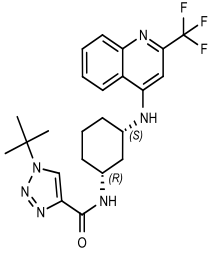
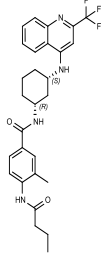
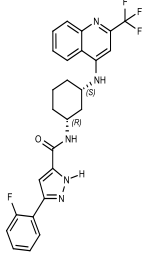
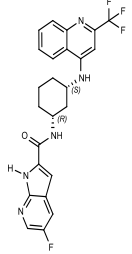
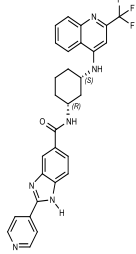
Estructura	Comp N.º
	4-146
	4-147
	4-148
	4-149
	4-150
	4-151
	4-152

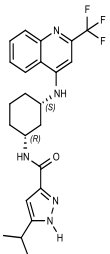
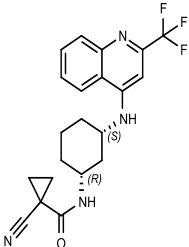
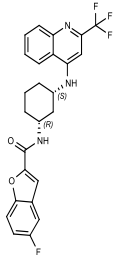
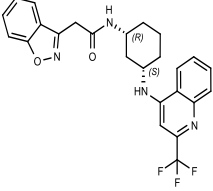
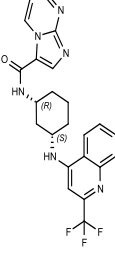
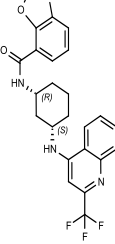
Estructura	Comp N.º
	4-153
	4-154
	4-155
	4-156
	4-157
	4-158
	4-159

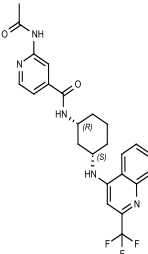
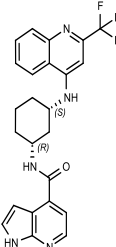
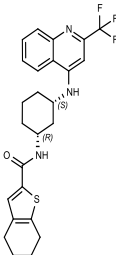
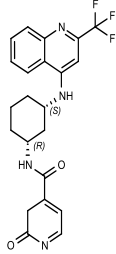
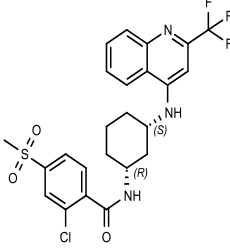
Estructura	Comp N.º
	4-160
	4-161
	4-162
	4-163
	4-164
	4-165

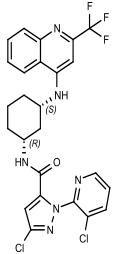
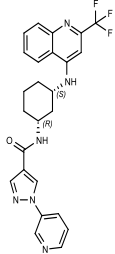
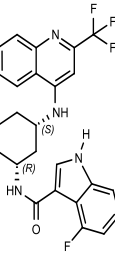
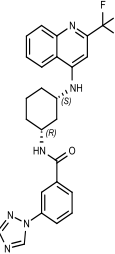
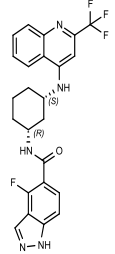
Estructura	Comp N.º
	4-166
	4-167
	4-168
	4-169
	4-170
	4-171

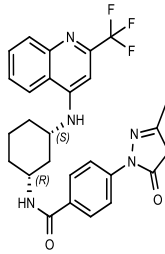
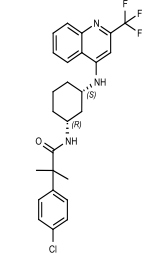
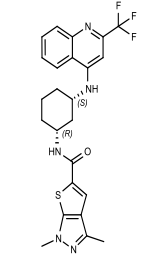
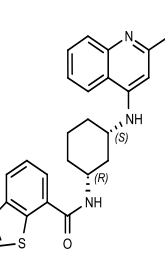
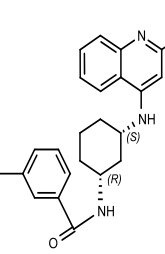
Estructura	Comp N.º
	4-172
	4-173
	4-174
	4-175
	4-176

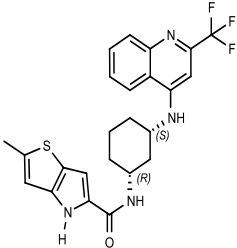
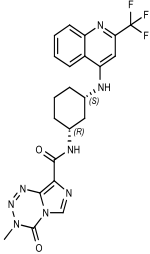
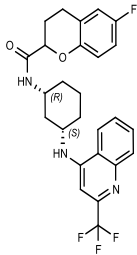
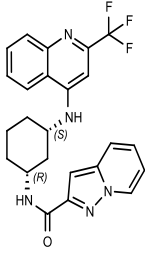
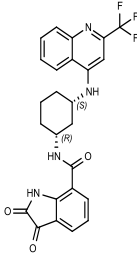
Estructura	Comp N.º
	4-177
	4-178
	4-179
	4-180
	4-181

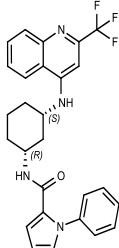
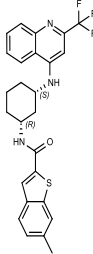
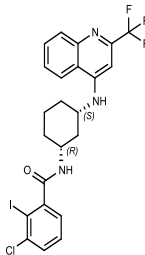
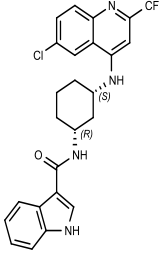
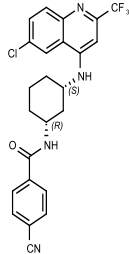
Estructura	Comp N.º
	4-182
	4-183
	4-184
	4-185
	4-186
	4-187

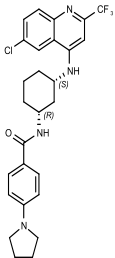
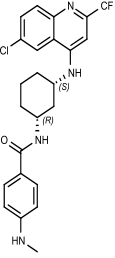
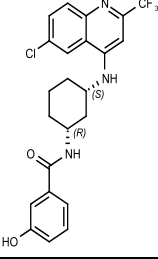
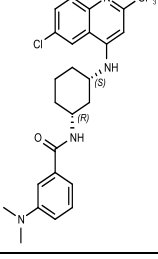
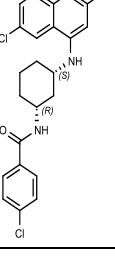
Estructura	Comp N.º
	4-188
	4-189
	4-190
	4-191
	4-192

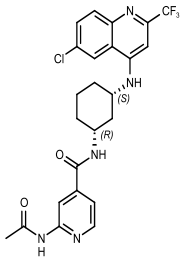
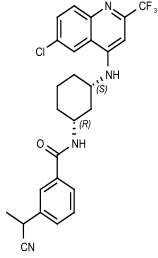
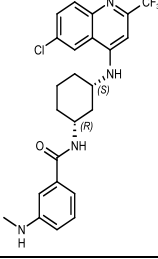
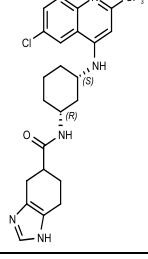
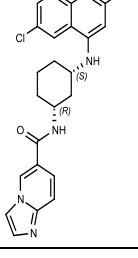
Estructura	Comp N.º
	4-193
	4-194
	4-195
	4-196
	4-197

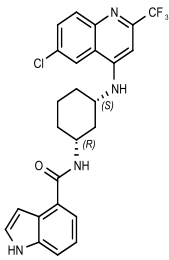
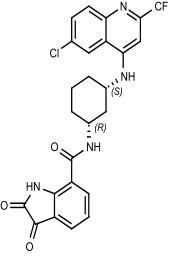
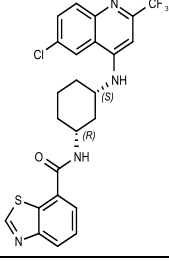
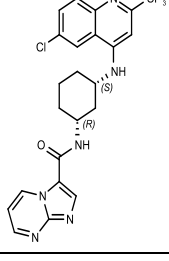
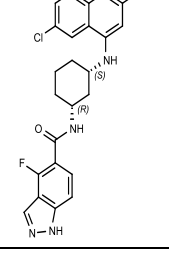
Estructura	Comp N.º
	4-198
	4-199
	4-200
	4-201
	4-202

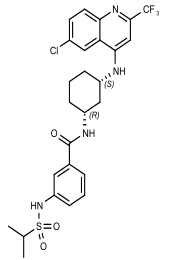
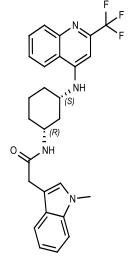
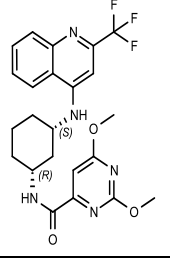
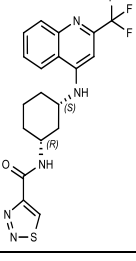
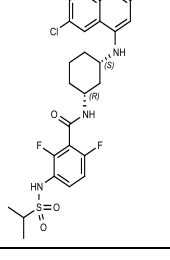
Estructura	Comp N.º
	4-203
	4-204
	4-205
	4-206
	4-207

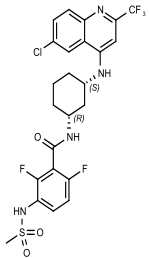
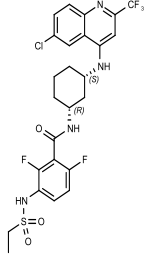
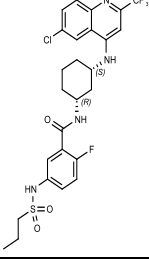
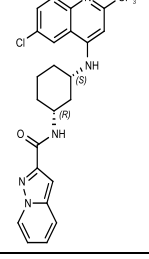
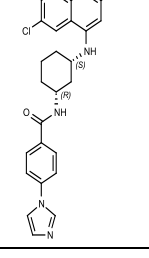
Estructura	Comp N.º
	4-208
	4-209
	4-210
	4-211
	4-212

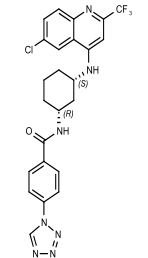
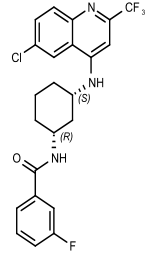
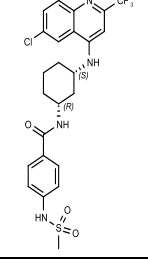
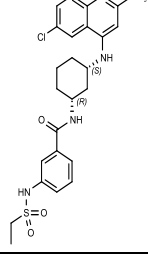
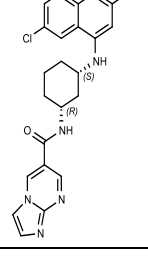
Estructura	Comp N.º
	4-213
	4-214
	4-215
	4-216
	4-217

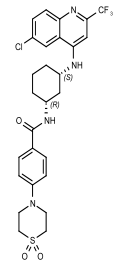
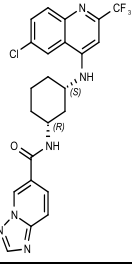
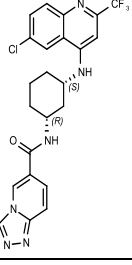
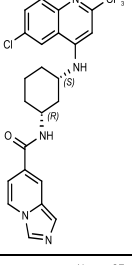
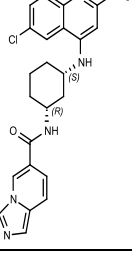
Estructura	Comp N.º
	4-218
	4-219
	4-220
	4-221
	4-222

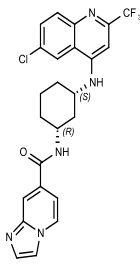
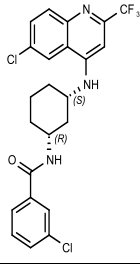
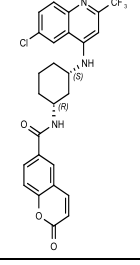
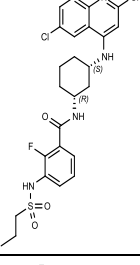
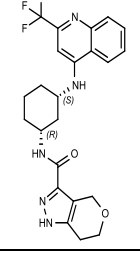
Estructura	Comp N.º
	4-223
	4-224
	4-225
	4-226
	4-227

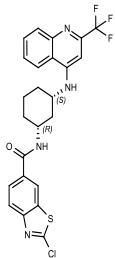
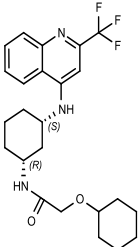
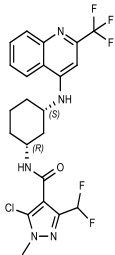
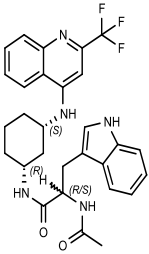
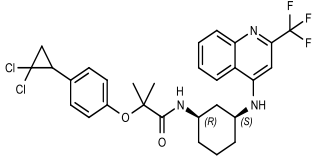
Estructura	Comp N.º
	4-228
	4-229
	4-230
	4-231
	4-232

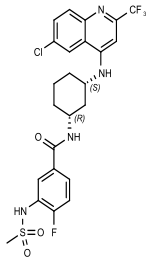
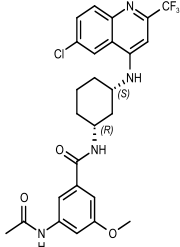
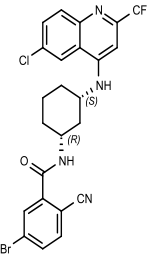
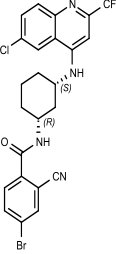
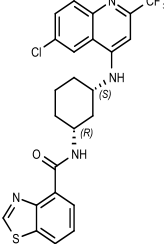
Estructura	Comp N.º
	4-233
	4-234
	4-235
	4-236
	4-237

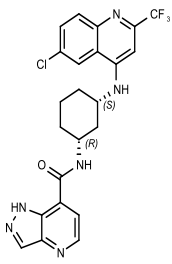
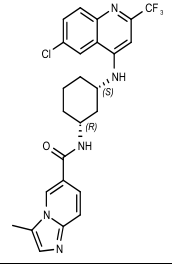
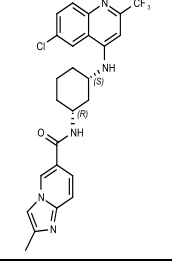
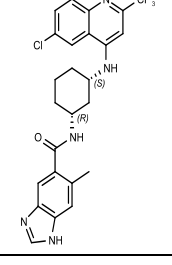
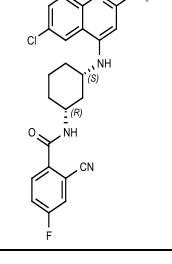
Estructura	Comp N.º
	4-238
	4-239
	4-240
	4-241
	4-242

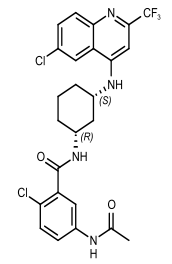
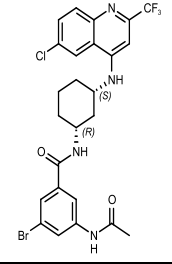
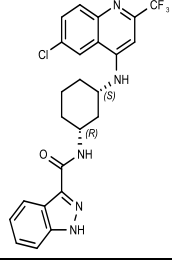
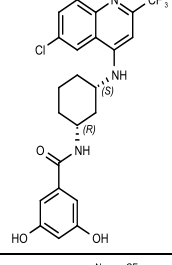
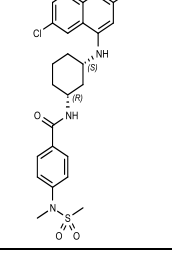
Estructura	Comp N.º
	4-243
	4-244
	4-245
	4-246
	4-247

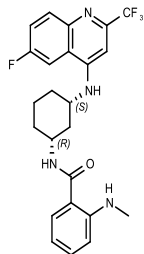
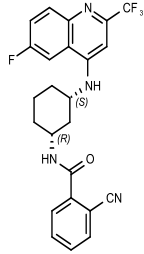
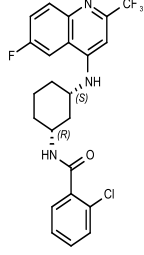
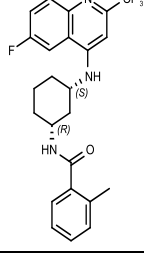
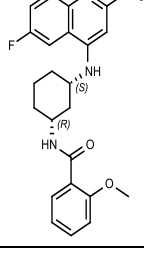
Estructura	Comp N.º
	4-248
	4-249
	4-250
	4-251
	4-252

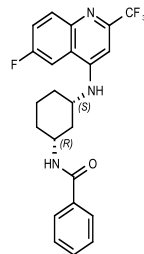
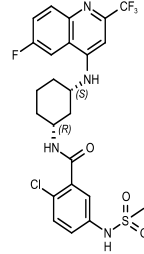
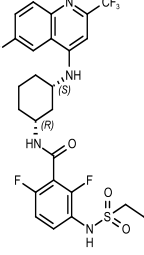
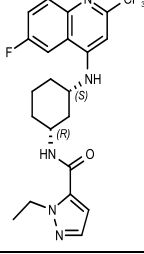
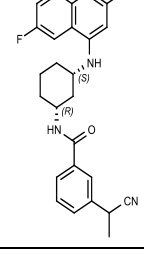
Estructura	Comp N.º
	4-253
	4-254
	4-255
	4-256
	4-257

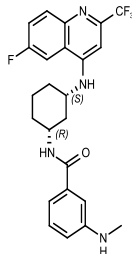
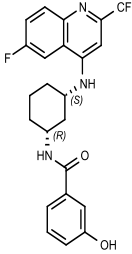
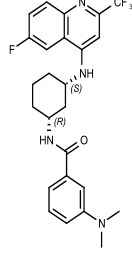
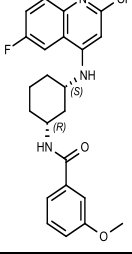
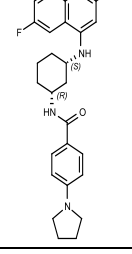
Estructura	Comp N.º
	4-258
	4-259
	4-260
	4-261
	4-262

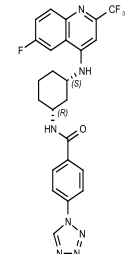
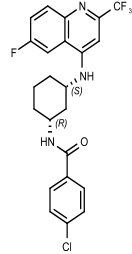
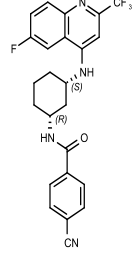
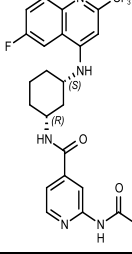
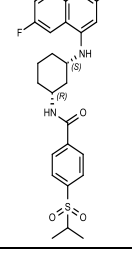
Estructura	Comp N.º
	4-263
	4-264
	4-265
	4-266
	4-267

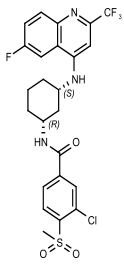
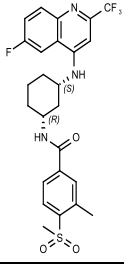
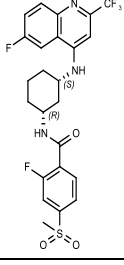
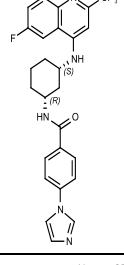
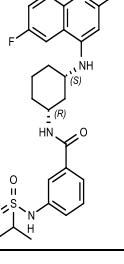
Estructura	Comp N.º
	4-268
	4-269
	4-270
	4-271
	4-272

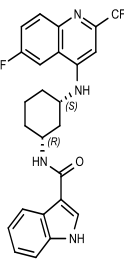
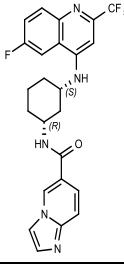
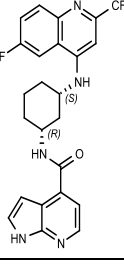
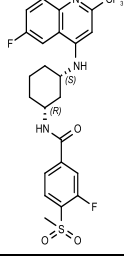
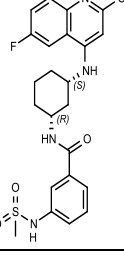
Estructura	Comp N.º
	4-273
	4-274
	4-275
	4-276
	4-277

Estructura	Comp N.º
	4-278
	4-279
	4-280
	4-281
	4-282

Estructura	Comp N.º
	4-283
	4-284
	4-285
	4-286
	4-287

Estructura	Comp N.º
	4-288
	4-289
	4-290
	4-291
	4-292

Estructura	Comp N.º
	4-293
	4-294
	4-295
	4-296
	4-297

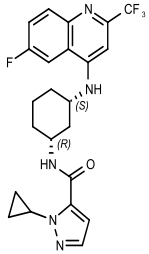
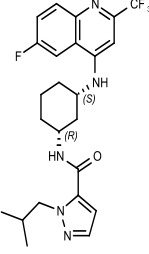
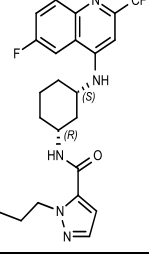
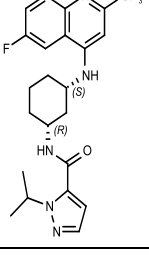
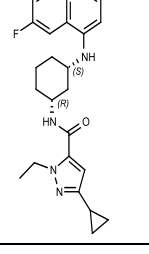
Estructura	Comp N.º
	4-298
	4-299
	4-300
	4-301
	4-302

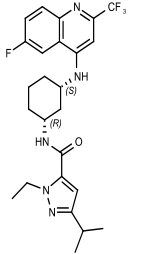
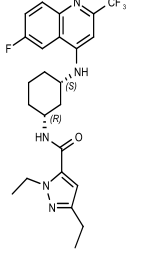
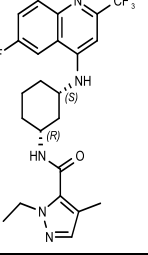
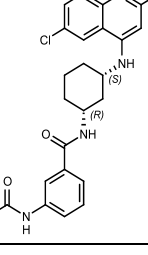
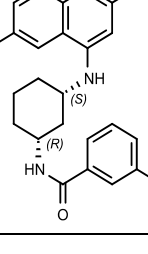
Estructura	Comp N.º
	4-303
	4-304
	4-305
	4-306
	4-307

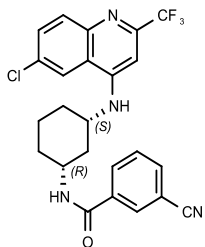
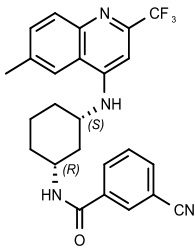
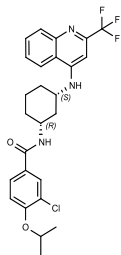
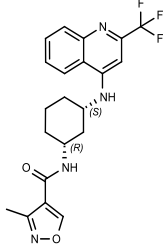
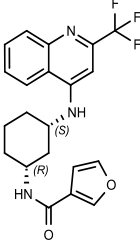
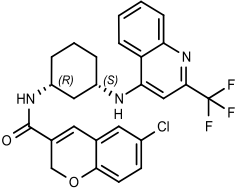
Estructura	Comp N.º
	4-308
	4-309
	4-310
	4-311
	4-312

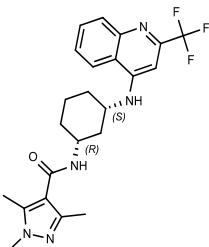
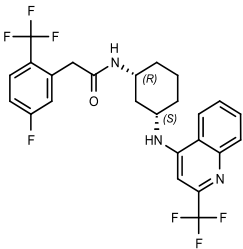
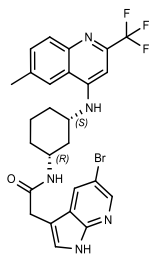
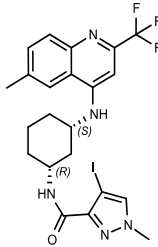
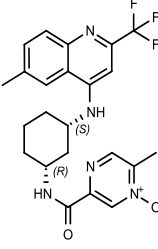
Estructura	Comp N.º
	4-313
	4-314
	4-315
	4-316
	4-317

Estructura	Comp N.º
	4-318
	4-319
	4-320
	4-321
	4-322

Estructura	Comp N.º
	4-323
	4-324
	4-325
	4-326
	4-327

Estructura	Comp N.º
	4-328
	4-329
	4-330
	4-331
	4-332

Estructura	Comp N.º
	4-333
	4-334
	4-335
	4-336
	4-337
	4-338

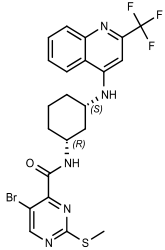
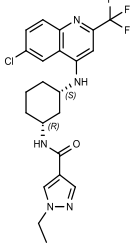
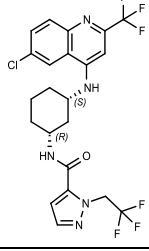
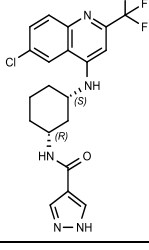
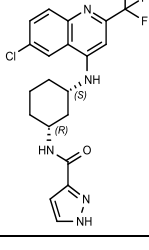
Estructura	Comp N.º
	4-339
	4-340
	4-341
	4-342
	4-343

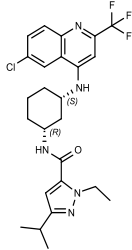
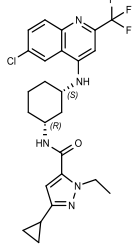
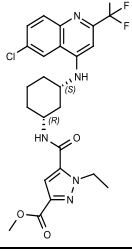
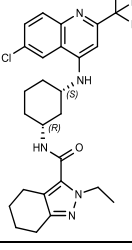
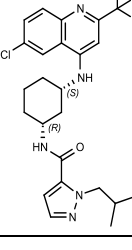
Estructura	Comp N.º
	4-344
	4-345
	4-346
	4-347
	4-348

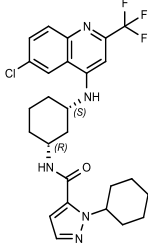
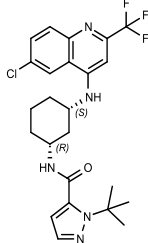
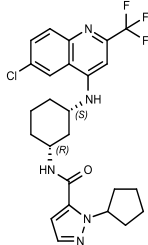
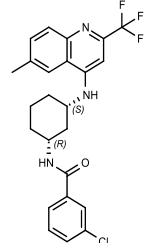
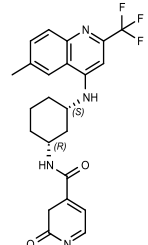
Estructura	Comp N.º
	4-349
	4-350
	4-351
	4-352
	4-353

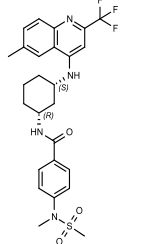
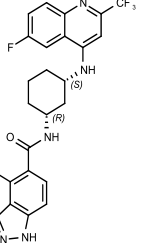
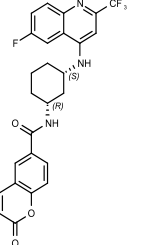
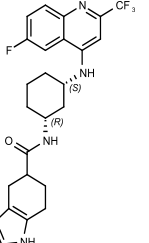
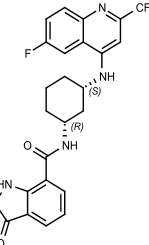
Estructura	Comp N.º
	4-354
	4-355
	4-356
	4-357
	4-358

Estructura	Comp N.º
	4-359
	4-360
	4-361
	4-362
	4-363
	4-364

Estructura	Comp N.º
	4-365
	4-366
	4-367
	4-368
	4-369

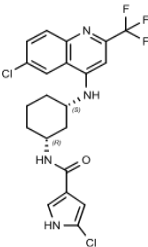
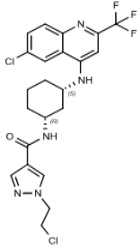
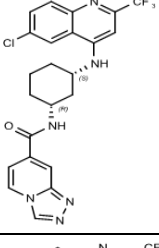
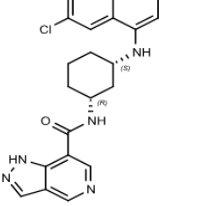
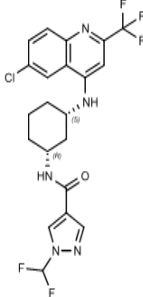
Estructura	Comp N.º
	4-370
	4-371
	4-372
	4-373
	4-374

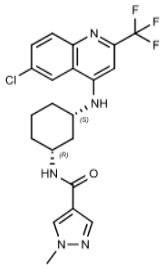
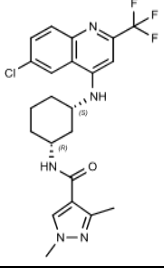
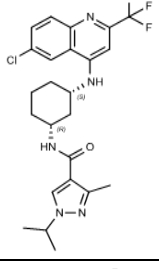
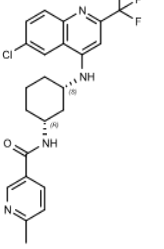
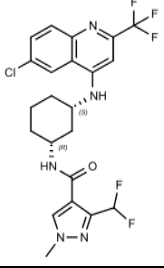
Estructura	Comp N.º
	4-375
	4-376
	4-377
	4-378
	4-379

Estructura	Comp N.º
	4-380
	4-381
	4-382
	4-383
	4-384

Estructura	Comp N.º
	4-385
	4-386
	4-387
	4-388
	4-389

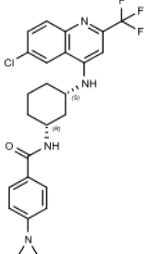
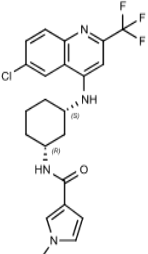
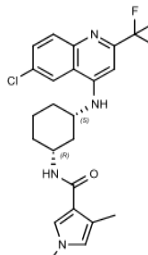
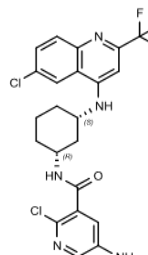
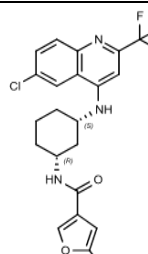
Estructura	Comp N.º
	4-390
	4-391
	4-392
	4-393
	4-394

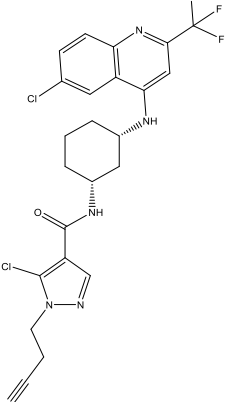
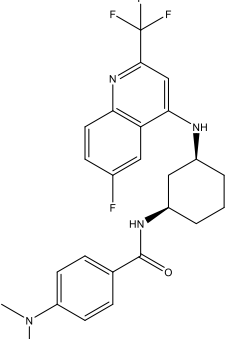
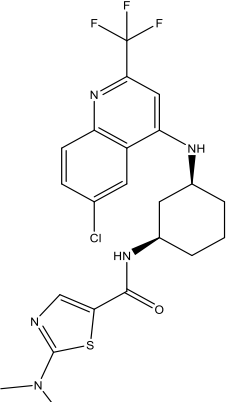
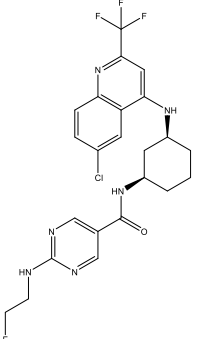
Estructura	Comp N.º
	4-395
	4-396
	4-397
	4-398
	4-399

Estructura	Comp N.º
	4-400
	4-401
	4-402
	4-403
	4-404

Estructura	Comp N.º
	4-405
	4-406
	4-407
	4-408
	4-409

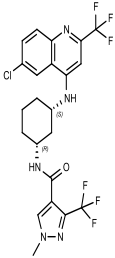
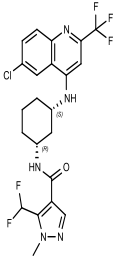
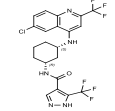
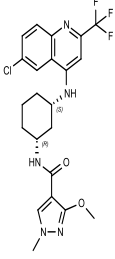
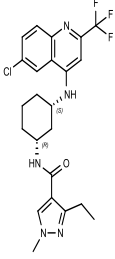
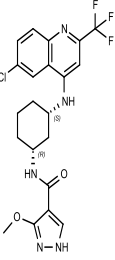
Estructura	Comp N.º
	4-410
	4-411
	4-412
	4-413
	4-414

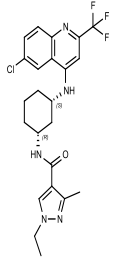
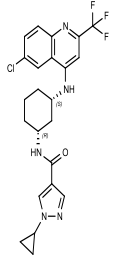
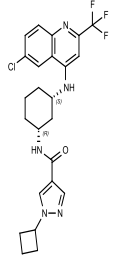
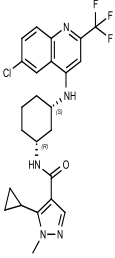
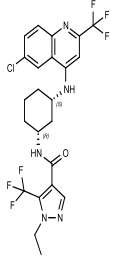
Estructura	Comp N.º
	4-415
	4-416
	4-417
	4-418
	4-419

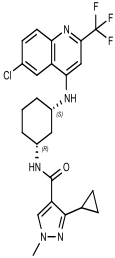
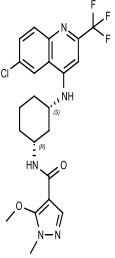
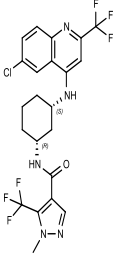
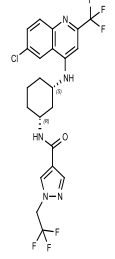
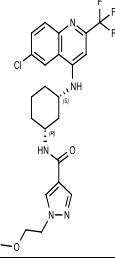
Estructura	Comp N.º
	4-420
	4-421
	4-422
	4-423

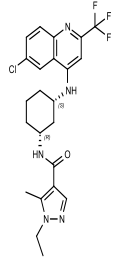
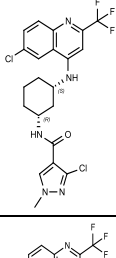
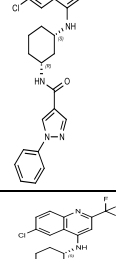
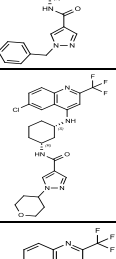
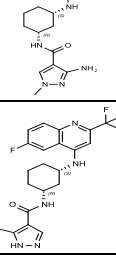
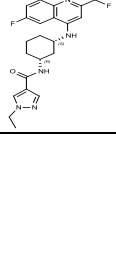
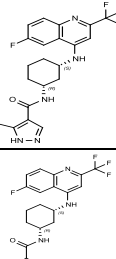
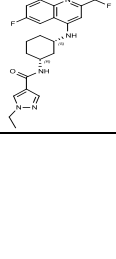
Estructura	Comp N.º
	4-424
	4-425
	4-426
	4-427
	4-428
	4-429
	4-430

Estructura	Comp N.º
	4-431
	4-432
	4-433
	4-434
	4-435

Estructura	Comp N.º
	4-436
	4-437
	4-438
	4-439
	4-440
	4-441

Estructura	Comp N.º
	4-442
	4-443
	4-444
	4-445
	4-446

Estructura	Comp N.º
	4-447
	4-448
	4-449
	4-450
	4-451

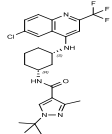
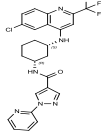
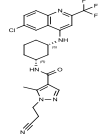
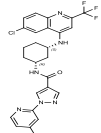
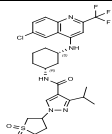
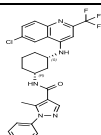
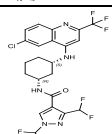
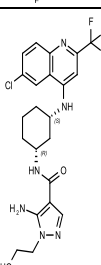
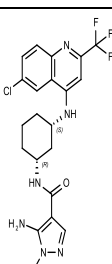
Estructura	Comp N.º
	4-452
	4-453
	4-454
	4-455
	4-456
	4-457
	4-458
	4-459

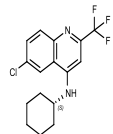
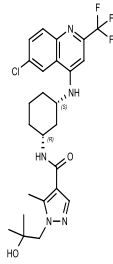
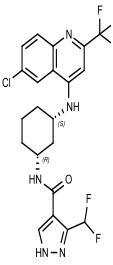
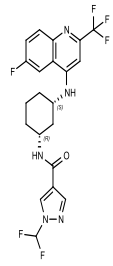
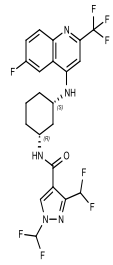
Estructura	Comp N.º
	4-460
	4-461
	4-462
	4-463
	4-464
	4-465
	4-466
	4-467
	4-468
	4-469

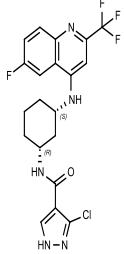
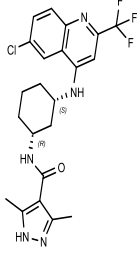
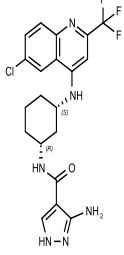
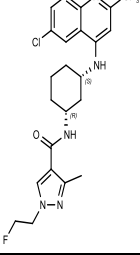
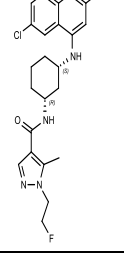
Estructura	Comp N.º
	4-470
	4-471
	4-472
	4-473
	4-474
	4-475
	4-476
	4-477
	4-478
	4-479

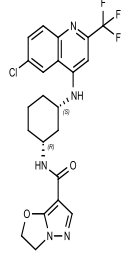
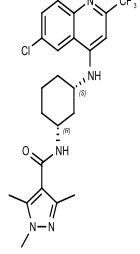
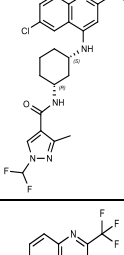
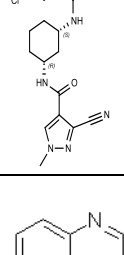
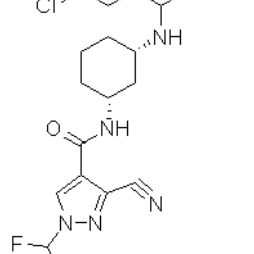
Estructura	Comp N.º
	4-480
	4-481
	4-482
	4-483
	4-484
	4-485
	4-486
	4-487
	4-488
	4-489

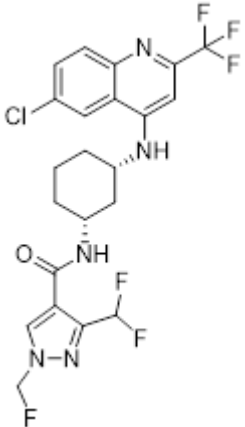
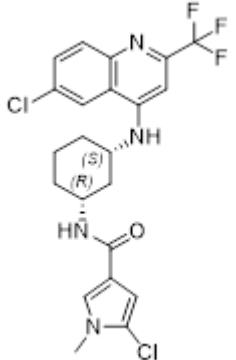
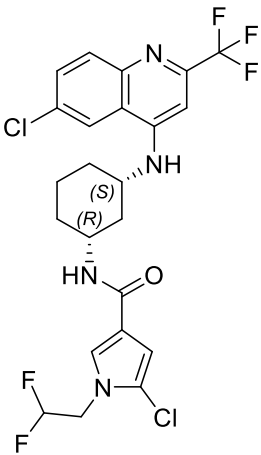
Estructura	Comp N.º
	4-490
	4-491
	4-492
	4-493
	4-494
	4-495
	4-496
	4-497
	4-498
	4-499

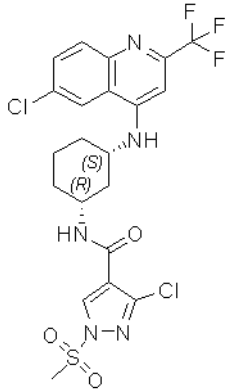
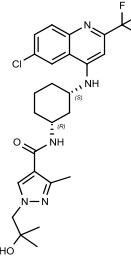
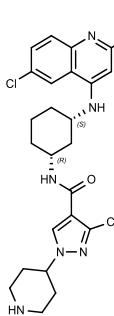
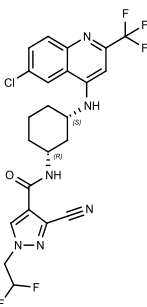
Estructura	Comp N.º
	4-500
	4-501
	4-502
	4-503
	4-504
	4-505
	4-506
	4-507
	4-508

Estructura	Comp N.º
	4-509
	4-510
	4-511
	4-512
	4-513

Estructura	Comp N.º
	4-514
	4-515
	4-516
	4-517
	4-518

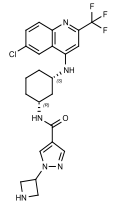
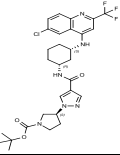
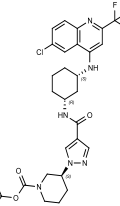
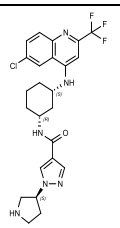
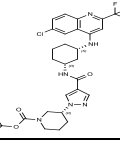
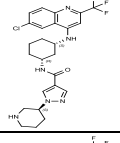
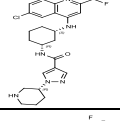
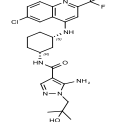
Estructura	Comp N.º
	4-519
	4-520
	4-521
	4-522
	Ej. 21

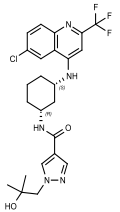
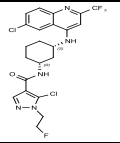
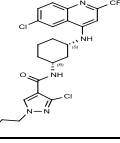
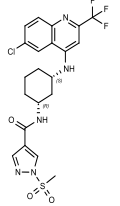
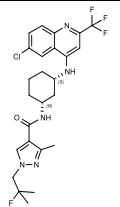
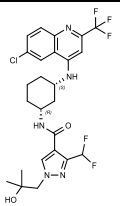
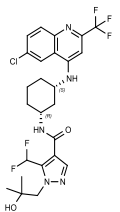
Estructura	Comp N.º
	Ej. 22
	Ej. 23
	Ej. 24

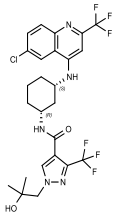
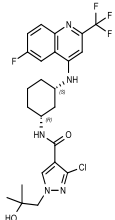
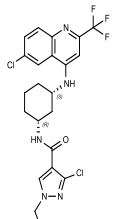
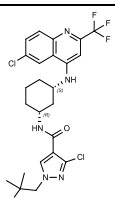
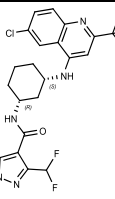
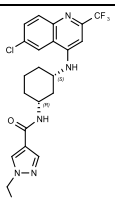
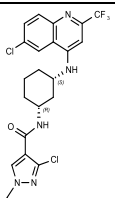
Estructura	Comp N.º
	Ej. 25
	Ej. 26
	Ej. 27
	Ej. 28

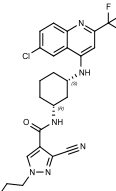
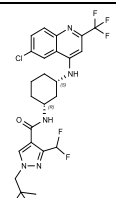
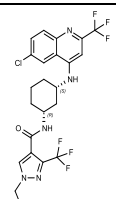
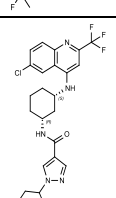
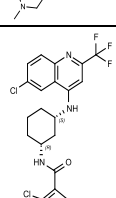
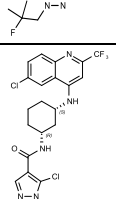
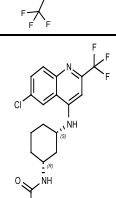
Estructura	Comp N.º
	Ej. 29
	5-1
	5-2
	5-3

Estructura	Comp N.º
	5-4
	5-5
	5-6
	5-7
	5-8

Estructura	Comp N.º
	5-9
	5-10
	5-11
	5-12
	5-13
	5-14
	5-15
	5-16

Estructura	Comp N.º
	5-17
	5-18
	5-19
	5-20
	5-21
	5-22
	5-23

Estructura	Comp N.º
	5-24
	5-25
	5-26
	5-27
	5-28
	5-29
	5-30

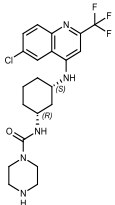
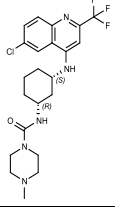
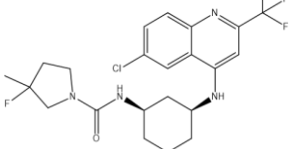
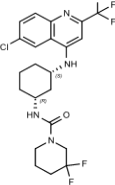
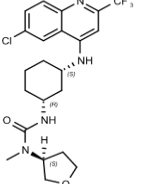
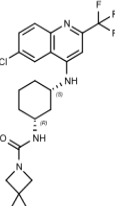
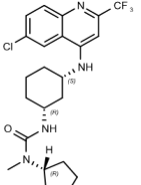
Estructura	Comp N.º
	5-31
	5-32
	5-33
	5-34
	5-35
	5-36
	5-37

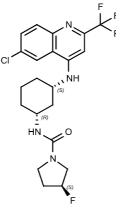
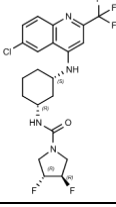
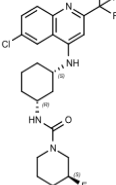
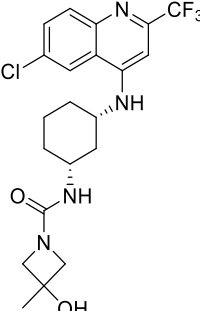
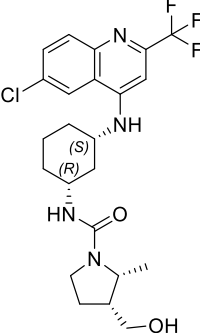
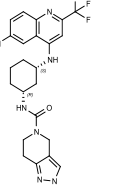
Estructura	Comp N.º
	5-38
	5-39
	Ej. 30
	Ej. 31
	Ej. 32
	Ej. 33

Estructura	Comp N.º
	Ej. 34
	Ej. 35
	Ej. 36
	Ej. 37
	Ej. 38
	Ej. 39

Estructura	Comp N.º
	Ej. 40
	Ej. 41
	Ej. 42
	6-1
	Ej. 43
	Ej. 44

Estructura	Comp N.º
	Ej. 45
	Ej. 46
	8-1
	8-2
	8-3

Estructura	Comp N.º
	8-4
	8-5
	8-6
	8-7
	8-8
	8-9
	8-10

Estructura	Comp N.º
	8-11
	8-12
	8-13
	8-14
	8-15
	8-16

En otra forma de realización, los compuestos representativos de la Estructura (I), así como las Fórmulas (Ia) a (1f) según corresponda, incluyen, entre otros, cualquiera de los compuestos enumerados a continuación en sus nombres IUPAC, así como una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos:

N-[(1R,3S)-3-[[8-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[3-(trifluorometil)isoquinolin-1-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[7-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[5-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[(6-cloro-2-metilquinolin-4-il)amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[(2-cianoquinolin-4-il)amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(difluorometil)quinazolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[3-ciano-6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[6-metoxi-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1S,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1S,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3R)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3R)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;

4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[5-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[7-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-{[(1S,3R)-3-(4-metoxibenzamido)ciclohexil]amino}-2-(trifluorometil)quinolina-8-carboxilato de metilo;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[naftalen-1-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[3-(trifluorometil)naftalen-1-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-5-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[3-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(difluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metoxibenzamida;
 2-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-(dimetilamino)-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-{[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil}benzoato de metilo;
 2-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2,2-dimetil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 4-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-metoxibenzamida;
 6-amino-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(morfolina-4-carbonil)benzamida;
 3-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-metilbenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
 2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 3-metanosulfonamido-N-[(1R,3S)-3-{[2-metoxiquinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-fenil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 3-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-etil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-etil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-acetamido-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-etil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]carbamoil]benzoato de metilo;
 4-acetamido-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 6-(dimetilamino)-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 2-(metilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-(metilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-(metilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-(morfolin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4H,5H,6H,7H-
 pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida;
 2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]acetamida;
 1-(pirazin-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]ciclopropano-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,5-
 a]piridina-1-carboxamida;
 4-bencil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]morfolina-3-carboxamida;
 2-[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]acetamida;
 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]acetamida;
 5-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-
 indazol-3-carboxamida;
 3-[(4-metoxifenil)metoxi]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]-1,2-oxazol-5-carboxamida;
 4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;

7-(benciloxi)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida;
 3-[[[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]-1-oxa-2,7-diazaspiro[4,5]dec-2-ene-7-carboxilato de ter-butilo;
 2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;
 4-propil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida;
 (3S,4R)-3-(tiofen-3-il)-4-[[[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo;
 4-[(quinolin-2-il)metoxi]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonamido)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 5-benzoil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxamida;
 2,4-dicloro-3-ciano-5-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 1-[(4-metoxifenil)metil]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,2-oxazol-4-carboxamida;
 2-bencil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-carboxamida;
 1-[[[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]ciclobutano-1-carboxilato de etilo;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3,6-difluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-2-carboxamida;
 2-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-cromo-6-carboxamida;
 4-metil-2-(piridin-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 5-(trifluorometil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida;
 6-(2-metoxifenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 2-metoxi-4-(trifluorometil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 6-(oxan-4-iloxi)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-2-carboxamida;
 2-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]tiazina-7-carboxamida;
 2-metil-3-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-

3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carboxamida;
 5-oxo-1-fenil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]pirrolidina-2-carboxamida;
 5-(piridin-3-iloxi)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]furano-2-carboxamida;
 3-metil-4-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxamida;
 1,4-dimetil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indole-2-carboxamida;
 2,6,6-trimetil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]biciclo[3,1,1]heptano-3-carboxamida;
 1-(2,2-difluoroetil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-metil-N-[(S)-fenil({[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil})metil]carbamato de ter-butilo;
 2-(ciclobutilformamido)-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida;
 1-(3-metoxifenil)-5-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]pirrolidin-3-carboxamida;
 1-metanosulfonil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piperidina-4-carboxamida;
 N-(2,6-difluorofenil)-N'-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]etanodiamida;
 N-[3-({[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil})metil]fenil]benzamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]ciclobutano-1-carboxamida;
 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-[(4-fluorofenil)metil]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indole-3-carboxamida;
 5-cloro-1-fenil-3-(trifluorometil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (2R,3R)-2-(2-metoxifenil)-5-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]oxolano-3-carboxamida;
 5-(tiofen-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-5-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-etilfenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]butanamida;

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 (2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-il)formamido]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 2-cloro-6-fluoro-3-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 (2R)-2-(3-acetamidopropanamido)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida;
 3-ter-butil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-metil-3-(2-metilpropil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(2-clorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piperidin-4-carboxamida;
 2-(1H-indol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 2-(morfolin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-4-carboxamida;
 2-(tiofen-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 1-(4-metilbencenosulfonil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 6-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida;
 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 6-oxo-2-fenil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3,6-dihidropirimidina-4-carboxamida;
 2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 7-metoxi-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-benzofurano-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 1-(2-clorobenzoil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piperidina-4-carboxamida;
 5-(furano-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-

1,2-oxazol-3-carboxamida;
 2-metil-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2H-indazol-3-carboxamida;
 1-metil-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida;
 2-[(2,5-diclorofenil)formamido]-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida;
 (1R,4S)-4,7,7-trimetil-3-oxo-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-oxabicciclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida;
 2-metil-4-(2-metilbenzamido)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxamida;
 4-oxo-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4H-cromeno-3-carboxamida;
 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 2-fenoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 5-cloro-2-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]piridina-4-carboxamida;
 3-metil-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-benzofurano-2-carboxamida;
 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 (1r,4r)-4-[(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]ciclohexano-1-carboxamida;
 2-(2,3-dimetilfenil)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida;
 7-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-3-carboxamida;
 3,4-dicloro-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1,2-tiazol-5-carboxamida;
 3,3-dimetoxi-1-metil-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]ciclobutano-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(2-metilpropanamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirrol-2,3-bispiridin-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-propil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(metilamino)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-indol-4-carboxamida;
 4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 4-(1H-imidazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-ciclobutil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida;
 2-acetamido-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]piridina-4-carboxamida;
 3-(1-cianoetil)-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1,3-benzotiazol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-etil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-fenil-

1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-
 dietil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-3-
 metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-
 (propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-
 1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-acetamido-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-hidroxi-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(2-
 metilpropanamido)benzamida
 3-metanosulfonamido-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-
 (metilamino)benzamida;
 3-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-
 (metilamino)benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 4-metanosulfonilbenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-
 1H-pirazol-5-carboxamida;
 2-cloro-4-metanosulfonil-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-
 (metilamino)benzamida;
 2-ciano-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-
 cianobenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]ciclohexanocarboxamida;
 1-etenil-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-
 oxabicciclo[2,2,2]octano-4-carboxamida;

3-(2-oxopirrolidin-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 (3S)-3-metil-3-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]propanoato de ter-butilo;
 3-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]fenil propanoato;
 4-metil-2-propil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 (1R,2R)-2-(2-fluorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-ter-butil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 4-butanamido-3-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-(2-fluorofenil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
 2-(piridin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 3-(propan-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]ciclopropano-1-carboxamida;
 5-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-benzofurano-2-carboxamida;
 2-(1,2-benzoxazol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxamida;
 2-acetamido-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 2-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2,3-dihidropiridin-4-carboxamida;
 2-cloro-4-metanosulfonil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-(piridin-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-

1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida;
 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-indazol-5-carboxamida;
 4-(3-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-(4-clorofenil)-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;
 1,3-dimetil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-benzotiazol-7-carboxamida;
 3-(1-cianoetil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxamida;
 3-metil-4-oxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3H,4H-imidazo[4,3-d][1,2,3,5]tetrazina-8-carboxamida;
 6-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3,4-dihidro-2H-1-benzopirran-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida;
 2,3-dioxo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida;
 1-fenil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrol-2-carboxamida;
 6-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
 3-cloro-2-yodo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-cianobenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(metilamino)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-hidroxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(dimetilamino)benzamida;

4-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-acetamidopiridina-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(1-cianoetil)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(metilamino)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-indol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1,3-benzotiazol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-fluoro-2H-indazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(propano-2-sulfonamido)benzamida;
 2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]acetamida;
 2,6-dimetoxi-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]pirimidina-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2,6-difluoro-3-(propano-2-sulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2,6-difluoro-3-metanosulfonamidobenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-etanosulfonamido-2,6-difluorobenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-fluoro-5-(propano-1-sulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-

fluorobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonamidobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-etanosulfonamidobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida;

3-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-oxo-2H-cromo-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-fluoro-3-(propano-1-sulfonamido)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H,4H,6H,7H-pirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida;

2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

2-(ciclohexiloxi)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;

5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-acetamido-3-(1H-indol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;

2-[4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi]-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-fluoro-3-metanosulfonamidobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-acetamido-5-metoxibenzamida;

5-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-cianobenzamida;

4-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-cianobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-benzotiazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-pirazolo[4,3-b]piridina-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-ciano-4-fluorobenzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-acetamidobenzamida;
 3-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-acetamidobenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3,5-dihidroxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-(metilamino)benzamida;
 2-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-metilbenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-metoxibenzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metanosulfonamidobenzamida;
 2,6-difluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(propano-1-sulfonamido)benzamida;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-(1-cianoetil)-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(metilamino)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-

hidroxibenzamida;

3-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metoxibenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(pirrolidin-1-il)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)benzamida;

4-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

4-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

2-acetamido-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(propano-2-sulfonil)benzamida;

3-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonilbenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonil-3-metilbenzamida;

2-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonilbenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(propano-2-sulfonamido)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indol-3-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carboxamida;

3-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonilbenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metanosulfonamidobenzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(metilamino)benzamida;

3-etanosulfonamido-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(2-metilpropanamido)benzamida;

3-acetamido-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-benzotiazol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3H,3aH-pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida;
 3-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2,6-difluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metanosulfonamidobenzamida;
 3-etanosulfonamido-2,6-difluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 2-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-(propano-1-sulfonamido)benzamida;
 2-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(propano-1-sulfonamido)benzamida;
 4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metanosulfonamidobenzamida;
 2,6-difluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(propano-2-sulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 2-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-ciclopropil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-propil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-ciclopropil-1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1,3-dietil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-

il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-etil-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-acetamidobenzamida;
 3-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-cianobenzamida;
 3-ciano-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-cloro-4-(propan-2-iloxi)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 3-metil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,2-oxazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]furano-3-carboxamida;
 6-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-cromeno-3-carboxamida;
 1,3,5-trimetil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 2-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 2-[5-bromo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il}-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 4-yodo-1-metil-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
 2-metil-5-{[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil}pirazin-1-il-1-olato;
 7-{[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil}-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-2-carboxilato de ter-butilo;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-{[trifluorometil)sulfanil]benzamida;
 2-(5-cloro-2H-indazol-3-il)-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]acetamida;
 N-[(R)-{[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil}(fenil)metil]carbamato de metilo;
 5-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-indol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(trifluorometanosulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(difluorometanosulfonamido)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-

hidroxipiridin-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-fluoro-3-metanosulfonamidobenzamida;

7-bromo-2-metil-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

2-amino-3-(1H-imidazol-5-il)-N-[(1R,3S)-3-{[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]propanamida;

2-amino-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxamida;

7-[[[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de ter-butilo;

(2E)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(2,3,4-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

6-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

2-cloro-4-yodo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;

2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;

5-bromo-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida;

N-[(1S)-2-(pent-4-en-1-iloxi)-1-[[[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]etilo]carbamato de ter-butilo;

2-bencil-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]prop-2-enamida;

5-bromo-2-(metilsulfanil)-N-[(1R,3S)-3-{[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]pirimidina-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

5-[[[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil]-1-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-5-carboxamida;
 1-ter-butil-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-ciclopentilo-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(N-metilmetanosulfonamido)benzamida;
 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2H-indazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-oxo-2H-cromo-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,5-a]piridina-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]imidazo[1,2-a]pirimidina-6-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-

cloroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2H-
 pirazolo[4,3-c]piridina-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-
 (difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-
 1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-
 dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metil-
 1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-6-
 metilpiridina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-
 (difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-
 ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-
 (oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-ciano-
 1H-pirrol-3-carboxamida;
 2-amino-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-
 [(dimetilamino)metil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-6-
 fluoropiridin-3-carboxamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-4-
 metoxi-3-(metilamino)benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-6-
 metoxipiridin-3-carboxamida;
 4-(aziridin-1-il)-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-
 1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,4-
 dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-amino-2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]piridina-3-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metilfurano-3-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-(dimetilamino)-N-[(1R,3S)-3-{[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]benzamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-[(2-fluoroetil)amino]pirimidina-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-oxazol-2-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,2-tiazol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-2-etil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metiltiofeno-2-carboxamida;
 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 ácido (4-{[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]carbamoil}fenil)borónico;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-{[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-

metoxi-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-bencil-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-etil-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-etil-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-etil-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-etil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-idroxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(1,1-dioxi-1λ⁶-tiolan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-metil-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-propil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[(oxan-4-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 4-(4-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-

il]amino}ciclohexil]carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2,2-difluorociclopropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-(furano-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-5-sulfamoil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-ter-butil-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-ter-butil-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-cianoetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(4-metilpiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tíolan-3-il)-3-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-metil-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1,3-bis(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(difluorometil)-3-nitro-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(difluorometil)-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1,3-bis(difluorometil)-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-7-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(difluorometil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metanosulfonamidobenzamida;
 2-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]propanamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metoxi-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-6-[(2-fluoroetil)amino]piridina-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-cianoetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-etil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-(4-[[[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]carbamoil]-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de ter-butilo;
 1-(azetidin-3-il)-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (3S)-3-(4-[[[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]carbamoil]-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo;
 (3S)-3-(4-[[[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]carbamoil]-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (3R)-3-(4-[[[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]carbamoil]-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[(3S)-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-

1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-
 (difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-
 (fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciano-
 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-
 (difluorometil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-
 fluoro-2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(1-
 metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino}ciclohexil]-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-ciano-
 1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciano-
 1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciano-
 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-
 (difluorometil)-1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-1-(2-
 hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-
 1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-3-ciano-
 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino}ciclohexil]-5-
 (difluorometil)-1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-ciano-
 1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-
 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciano-
 1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciano-
 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-ciano-
 1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-
 fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-
 (piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(2-
 fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-
 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-
 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 (3R)-3-(4-[[[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino]ciclohexil]carbamoil]-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-[(3R)-
 pirrolidin-3-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-
 (difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-ciano-
 1H-pirazol-4-carboxamida;
 6-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-
 5H,6H,7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona;
 4-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino]ciclohexil]piperidina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-
 (propan-2-il)piperazina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino]ciclohexil]pirrolidina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-
 il]amino]ciclohexil]piperazina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-
 metilpiperazina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-fluoro-
 3-metilpirrolidina-1-carboxamida;
 N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3,3-

difluoropiperidina-1-carboxamida;

1-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-3-[(3R)-oxolan-3-il]urea;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5-azaspiro[2,3]hexano-5-carboxamida;

1-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-metil-3-[(3S)-oxolan-3-il]urea;

(3S)-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida;

(3R,4R)-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3,4-difluoropirrolidina-1-carboxamida;

(3S)-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-fluoropiperidina-1-carboxamida;

5-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-1-(propan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;

(2R,3R)-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-(hidroximetil)-2-metilpirrolidina-1-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metil-2H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-2-metil-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-5-carboxamida;

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-4-(2-metilpropanoil)piperazina-1-carboxamida; y

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-3-fluoro-3-metilazetidina-1-carboxamida.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el compuesto activo se mezclará normalmente con un portador, o se diluirá con un portador, o se incluirá en un portador que puede tener forma de ampolla, cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un portador, o cuando el portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede adsorberse en un portador sólido granular, por ejemplo contenido en una bolsita. Algunos ejemplos de portadores adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o éteres alquílicos inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Del mismo modo, el portador o diluyente puede incluir cualquier

material de liberación sostenida conocido en la técnica, como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera.

Tal como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a una composición que contiene uno o más de los compuestos descritos en la presente, o un isómero, racemato, hidrato, solvato, isótopo o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, formulado con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que también puede incluir otros aditivos, y fabricado o vendido con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, para administración oral en forma de dosis unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula de gel o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o pomada); para administración intravenosa (por ejemplo, como solución estéril libre de partículas y en un sistema solvente adecuado para uso intravenoso); para administración a un sujeto pediátrico (por ejemplo, solución, jarabe, suspensión, elixir, polvo para reconstitución como suspensión o solución, comprimido dispersable/efervescente, comprimido masticable, piruleta, paletas de congelación, troches, tiras finas orales, comprimido de desintegración oral, tira de desintegración oral y polvo o gránulos orales para espolvorear); o en cualquier otra formulación descrita en la presente, incluidas las dispersiones secas por pulverización (por ejemplo, una dispersión molecular amorfa monofásica de un compuesto como el descrito en la presente en una matriz polimérica). Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Gennaro, Ed., Lippencott Williams y Wilkins (2005) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36 NF31), publicado en 2013.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, está en forma amorfa. En otras formas de realización, el compuesto, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, está micronizado. En aún otras formas de realización, el compuesto, o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, es cristalino.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde el compuesto, o la sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, tiene una distribución de tamaños de partículas. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una distribución del tamaño de partícula D₅₀ del compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato,

solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila alrededor de 500 nm a alrededor de 500 μm . En otras formas de realización, la distribución del tamaño de partícula D_{50} del compuesto de la Estructura (I) o de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila de alrededor de 500 nm a alrededor de 1 μm , o de alrededor de 1 μm a alrededor de 50 μm , o alrededor de 50 μm a alrededor de 100 μm , o de alrededor de 100 μm a alrededor de 150 μm . En aún otras formas de realización, la distribución del tamaño de partícula D_{50} del compuesto de la Estructura (I) o de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila de alrededor de 1 μm a alrededor de 10 μm , o alrededor de 2 μm a alrededor de 8 μm , o de alrededor de 3 μm a alrededor de 7 μm .

En ciertas formas de realización, una distribución del tamaño de partícula D_{90} del compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila de alrededor de 1 μm a alrededor de 1000 μm . En otras formas de realización, la distribución del tamaño de partícula D_{90} del compuesto de la Estructura (I) o de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila de alrededor de 2 μm a alrededor de 100 μm , o de alrededor de 100 μm a alrededor de 200 μm , o de alrededor de 200 μm a alrededor de 300 μm , o de alrededor de 300 μm a alrededor de 400 μm , o de alrededor de 400 μm a alrededor de 500 μm , o de alrededor de 500 μm a alrededor de 600 μm , o de alrededor de 600 μm a alrededor de 700 μm , o de alrededor de 700 μm a alrededor de 800 μm , o de alrededor de 800 μm a alrededor de 900 μm , o de alrededor de 900 μm a alrededor de 1000 μm . En aún otras formas de realización, la distribución del tamaño de partícula D_{90} del compuesto de la Estructura (I) o de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, oscila de alrededor de 5 μm a alrededor de 25 μm , o alrededor de 7 μm a alrededor de 23 μm , o de alrededor de 9 μm a alrededor de 21 μm , o de alrededor de 11 μm a alrededor de 19 μm .

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico comprende además un segundo agente terapéutico.

En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antihistamínico, como un antagonista del receptor H1 o un antagonista del receptor H2. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antihistamínico antagonista del receptor H1, como levocetirizina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, desloratadina, olopatadina, difenhidramina, ciproheptadina o pamoato de hidroxizina. En una forma de realización, el segundo agente

terapéutico es un antagonista de los receptores H₂, como cimetidina, nizatidina, ranitidina o famotidina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antagonista de los receptores de leucotrienos o un inhibidor de la síntesis de leucotrienos, como montelukast, zafirlukast, pranlukast, o un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton, hypericum perforatum). En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un agente inmunomodulador como el omalizumab o el tratamiento con inmunoglobulinas. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide, como hidrocortisona, cortisona, etametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona o fludrocortisona. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antidepresivo tricíclico que puede aliviar el picor, como la doxepina, la amitriptilina o la nortriptilina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un fármaco antiinflamatorio como dapsona, sulfasalazina, hidroxycoloroquina o colchicina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un inmunosupresor como ciclosporina, metotrexato, ácido micofenólico o tacromilo.

En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antihistamínico antagonista del receptor H₁, como levocetirizina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, desloratadina, olopatadina, difenhidramina, ciproheptadina o pamoato de hidroxizina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antagonista de los receptores H₂, como cimetidina, nizatidina, ranitidina o famotidina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antagonista de los receptores de leucotrienos o un inhibidor de la síntesis de leucotrienos, como montelukast, zafirlukast, pranlukast, o un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton, hypericum perforatum). En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un agente inmunomodulador como el omalizumab o el tratamiento con inmunoglobulinas. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un corticosteroide, como hidrocortisona, cortisona, etametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona o fludrocortisona. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un antidepresivo tricíclico que puede aliviar el picor, como la doxepina, la amitriptilina o la nortriptilina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un fármaco antiinflamatorio como dapsona, sulfasalazina, hidroxycoloroquina o colchicina. En una forma de realización, el segundo agente terapéutico es un inmunosupresor como ciclosporina, metotrexato, ácido micofenólico o tacromilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos divulgados, o a un isómero, racemato, hidrato, solvato, isótopo o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos (por ejemplo, un portador capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tenga las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, agentes de compresión, desintegrantes, tintes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias,

deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes de suspensión o dispersión, edulcorantes o aguas de hidratación. Los excipientes de ejemplo incluyen, entre otros: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato cálcico, fosfato cálcico (dibásico), estearato cálcico, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato sódico, almidón glicolato sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sale, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y al menos un portador polimérico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica está en forma de una dispersión sólida amorfa que incluye al menos un portador polimérico.

En algunas formas de realización, el portador polimérico comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un polímero entérico, un polímero hidrofílico, un tensioactivo, un polímero anfifílico y combinaciones de estos.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica contiene un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un portador polimérico que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un polímero de metacrilato, un polímero de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), un polímero de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), un polímero de ftalato de acetato de celulosa (CAP), un almidón, un polímero de carboximetilcelulosa sódica, un polímero de alginato sódico, un polietilenglicol (PEG) un polímero de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un polímero de alcohol polivinílico (PVA), un polímero de beta-ciclodextrina, un polímero de manitol, un polímero de quitosano, un polímero de carragenano, un polímero de hidroxipropilcelulosa (HPC), un polímero de polietileno-polipropilenglicol, una lecitina, una sal biliar, un lauroil polioxil-32 glicérido, un copolímero de óxido de polietileno (PEO)/polipropilenglicol (PPG), un almidón modificado con PEG, un copolímero aleatorio de acetato de vinilo/vinilpirrolidona, un ácido poliacrílico, un poliacrilato y un copolímero de injerto de caprolactama polivinílica-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCL-PVAc-PEG).

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica contiene un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un portador polimérico que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un

polímero de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), una polivinilpirolidona (PVP) y un polímero de hidroxipropilcelulosa (HPC). En formas de realización más específicas, el portador polimérico comprende un polímero de acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Por ejemplo, en algunas formas de realización, el portador polimérico comprende HPMCAS-MG.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y al menos un portador polimérico, de tal manera que una relación en masa del compuesto con respecto al portador polimérico que oscila de alrededor de 1:100 a alrededor de 50:1. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la relación en masa del compuesto con respecto al portador polimérico oscila de alrededor de 1:100 a alrededor de 1:50; o de alrededor de 1:50 a alrededor de 1:10; o de alrededor de 1:10 a alrededor de 1:1; o de alrededor de 1:1 a alrededor de 10:1; o de alrededor de 10:1 a alrededor de 20:1; o de alrededor de 20:1 a alrededor de 50:1. En otras formas de realización, la relación en masa del compuesto con respecto al portador polimérico oscila de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:5.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y al menos un portador polimérico, de manera que un porcentaje en peso del compuesto oscila de alrededor de 2 % a alrededor de 70 % en relación con una masa combinada del compuesto y el portador polimérico. En otras formas de realización, el porcentaje en peso del compuesto oscila de alrededor de 2 % a alrededor de 10 %, o de alrededor de 10 % a alrededor de 20 %, o de alrededor de 15 % a alrededor de 25 %, o de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, o de alrededor de 30 % a alrededor de 40 %, o de alrededor de 40 % a alrededor de 50 %, o de alrededor de 50 % a alrededor de 60 %, o de alrededor de 60 % a alrededor de 70 %, en relación con una masa combinada del compuesto y el portador polimérico.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, al menos un portador polimérico como se ha descrito anteriormente, y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir, por ejemplo, cargas, aglutinantes, desintegrantes, tensioactivos, lubricantes, deslizantes, cubiertas de cápsulas y mezclas de estos. Los agentes de relleno pueden incluir, por ejemplo, manitol, una celulosa microcristalina (MCC), una celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y mezclas de estas. Los aglutinantes pueden incluir, por ejemplo, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una povidona y mezclas de estos. Los

desintegrantes pueden incluir, por ejemplo, un glicolato sódico de almidón (SSG), una croscarmelosa sódica (CCS) y mezclas de estos. Los tensioactivos pueden incluir, por ejemplo, lauril sulfato sódico (SLS), un polaxámero y mezclas de estos. Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, estearato de magnesio (MS), estearil fumarato de sodio (SSF) y mezclas de estos. Los deslizantes pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio, talco y mezclas de estos. La cubierta de la cápsula puede incluir, por ejemplo, una cápsula de HPMC o una cápsula de gelatina. Los tensioactivos pueden incluir, por ejemplo, lauril sulfato sódico (SLS).

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende al menos un solvente. Los solventes pueden incluir, por ejemplo, agua y solventes orgánicos (como dimetilsulfóxido y similares).

Las formulaciones pueden mezclarse con agentes auxiliares que no reaccionen de forma nociva con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes y suspensores, sal para influir en la presión osmótica, amortiguadores y/o sustancias colorantes, conservantes, edulcorantes o aromatizantes. Las composiciones también pueden esterilizarse si se desea.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención al lugar de acción apropiado o deseado, como la oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o parenteral, incluidas la intravenosa, subcutánea y/o intramuscular. En una forma de realización, la vía de administración es oral. En otra forma de realización, la vía de administración es tópica.

Las formas de dosis pueden administrarse una vez al día, o más de una vez al día, como dos o tres veces al día. Alternativamente, las formas de dosis pueden administrarse con una frecuencia menor que la diaria, como en días alternos o semanalmente, si lo considera aconsejable el médico prescriptor o la información de prescripción del fármaco. Los regímenes de dosis incluyen, por ejemplo, la titulación de la dosis en la medida necesaria o útil para la indicación a tratar, de modo que permite que el organismo del paciente se adapte al tratamiento, para minimizar o evitar los efectos secundarios no deseados asociados al tratamiento, y/o para maximizar el efecto terapéutico de los presentes compuestos. Otras formas farmacéuticas incluyen las de liberación retardada o controlada. Los regímenes y/o formas de dosis adecuados incluyen los establecidos, por ejemplo, en la última edición del Physicians' Desk Reference, incorporado en la presente por referencia.

Las dosis adecuadas para pacientes pediátricos pueden determinarse mediante el uso de métodos conocidos, como el peso, la edad, la superficie corporal y modelos como Simcyp® Pediatric Simulation modeling (CERTARA, Princeton, N.J.), que puede utilizarse para establecer un enfoque farmacocinético para la dosis que tenga en cuenta la edad del paciente, la ontogenia de las vías de eliminación para eliminar un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), y la superficie corporal (BSA). En una forma de realización, la forma farmacéutica está formulada para proporcionar una dosis pediátrica de alrededor de 30 % a alrededor de 100 % de una dosis para adultos, o de alrededor de 35 %, 40 %, 45

%, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de una dosis para adultos.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente oral aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto de la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con al menos un portador, diluyente o excipiente tópico aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, la composición farmacéutica oral se proporciona para tratar el prurito colestásico, en donde el régimen de dosis es, por ejemplo, una vez al día. En una forma de realización, la composición farmacéutica tópica se proporciona para tratar la dermatitis atópica.

En otra forma de realización, se proporcionan métodos para fabricar una composición de un compuesto descrito en la presente que incluyen la formulación de un compuesto de la invención con un portador o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el portador o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico es adecuado para la administración oral. En algunas de tales formas de realización, los métodos pueden incluir además la etapa de formular la composición en un comprimido o cápsula. En otras formas de realización, el portador o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico es adecuado para la administración parental. En algunas de tales formas de realización, los métodos incluyen además la etapa de liofilizar la composición para formar una preparación liofilizada. En algunas formas de realización, la composición se formula en una forma farmacéutica pediátrica adecuada para el tratamiento de un sujeto pediátrico.

En ciertas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la Estructura (I) o cualquiera de las Fórmulas (Ia) a (1f), o una sal, isómero, hidrato, solvato o isótopo aceptable desde el punto de vista de este. Dichos compuestos pueden sintetizarse mediante técnicas sintéticas estándar conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante procedimientos sintéticos adecuadamente modificados expuestos en los siguientes Ejemplos y Esquemas de Reacción.

Con este fin, las reacciones, los procesos y los métodos sintéticos descritos en la presente no se limitan a las condiciones específicas descritas en la siguiente sección experimental, sino que pretenden servir de guía para alguien con los conocimientos adecuados en este campo. Por ejemplo, las reacciones pueden llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado, o con otros reactivos para realizar las transformaciones necesarias. Generalmente, los solventes adecuados son solventes próticos o apróticos que son sustancialmente no reactivos con los reactivos, los intermediarios o los productos a las temperaturas a las que se llevan

a cabo las reacciones (es decir, temperaturas que pueden oscilar entre la congelación y la ebullición). Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. En función de la reacción de que se trate, pueden emplearse solventes adecuados para un determinado tratamiento posterior a la reacción.

Todos los reactivos cuya síntesis no se describe en la parte experimental están disponibles en el mercado, son compuestos conocidos o pueden obtenerse a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio. Los compuestos e intermediarios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por una persona del oficio de nivel medio y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación con un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, en particular cromatografía en columna flash, mediante el uso de cartuchos de gel de sílice prefabricados o preenvasados y eluyentes tales como gradientes de solventes como heptano, éter, acetato de etilo, acetonitrilo, etanol y similares. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa mediante el uso de métodos como los descritos.

Los métodos de purificación descritos en la presente pueden proporcionar compuestos de la presente invención que posean una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de sal, como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o formiato, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio, o utilizarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica de un compuesto de la presente invención, tal como se ha aislado y descrito en la presente, no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Los nombres químicos se generaron mediante el uso del software de nomenclatura ChemDraw (versión 17.0.0.206) de PerkinElmer Informatics, Inc. En algunos casos, se utilizaron nombres generalmente aceptados de reactivos disponibles en el comercio en lugar de los nombres generados por el software de nomenclatura.

EJEMPLOS

Métodos generales

Los espectros de ^1H NMR (400 MHz) se obtuvieron en solución de deuteriocloroformo (CDCl_3), deuterometanol (CD_3OD) o dimetilsulfóxido - D_6 (DMSO). Los tiempos de retención en HPLC, las purezas y los espectros de masas (LCMS) se obtuvieron mediante el uso de uno de los métodos siguientes:

Método 1: Sistema Agilent 1260 Infinity II equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-18, 2,7 μm , 4,6 x 100 mm a 30 °C, mediante el uso de H_2O con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil A, y MeCN con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 12 min, luego se mantuvo al 95 % durante 1,8 min y después se volvió al 10 % de fase móvil B durante 0,2 min. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min.

Método 2: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una columna Kinetex EVO C18 de 2,1X30 mm, (partículas de 5 μm), mediante el uso de H_2O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 3: Sistema Agilent 1200 equipado con una columna Kinetex C18 50*2,1 mm, (partículas de 5 μm), mediante el uso de H_2O con 0,037 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,018 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 4: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una columna Kinetex EVO C18 de 2,1X30 mm, (partículas de 5 μm), mediante el uso de H_2O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 5: Sistema Agilent 1200 equipado con una columna Xbridge Shield RP18 de 2,1*50 mm (partículas de 5 μm), mediante el uso de H_2O con 10 mM NH_4HCO_3 como fase móvil A, y MeCN como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue de 5-95 %B en 0,30 min y 30-95 % B en 0,30-0,80 min, mantener en 95 % B durante 0,4 min, y luego 95-5 % B en 0,01 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 6: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una columna Kinetex EVO C18 de 2,1X30 mm, (partículas de 5 μm), mediante el uso de H_2O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 7: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una columna Chromolith@Flash RP-18E 25-2 MM, mediante el uso de H_2O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El

gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 8: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una columna Kinetex EVO C18 de 2,1X30 mm, (partículas de 5µm), mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00 min y 5-90 % B a 0,00-0,80 min, 90-95 % B a 0,80-0,12 min, y luego 95-5 %B en 0,01 min, mantener en 5 % B por 0,34 min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min.

Método 9: Sistema Agilent 1290 Infinity II equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-18, 2,7 µm, 4,61 x 100 mm a 35 °C, mediante el uso de H₂O con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil A, y MeCN con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 8,0 min, luego se mantuvo al 95 % durante 1,8 min y después se volvió al 20 % de fase móvil B durante 0,2 min. La velocidad de flujo fue de 0,7 mL/min.

Método 10: Sistema Agilent 1260 Infinity II equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-18, 2,7 µm, 4,6 x 100 mm a 30 °C, mediante el uso de H₂O con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil A, y MeCN con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 5 min, luego se mantuvo al 95 % durante 1,8 min y después se volvió al 20 % de fase móvil B durante 0,2 min. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min.

Método 11: Sistema Agilent 1290 Infinity II equipado con una columna Agilent Poroshell 120 EC-18, 1,9 µm, 2,1 x 50 mm a 35 °C, mediante el uso de H₂O con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil A, y MeCN con 0,1 % de ácido fórmico como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue de 20-95 % de fase móvil B durante 0,8 min, luego se mantuvo al 95 % durante 0,7 min y después se volvió al 20 % de fase móvil B durante 0,7 min. La velocidad de flujo fue de 0,7 mL/min.

Método 12: Sistema LCMS-2020 de SHIMADZU equipado con una Kinetex EVO C18 de 2,1X30 mm, (partículas de 2,6µm), mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de ácido trifluoroacético como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de ácido trifluoroacético como fase móvil B. Se utilizó un detector ESI en modo positivo. El gradiente fue 5 % B a 0,00min y 5-95 % B a 0,00-0,8 min, 95-95 % B a 0,80-1,09 min, y luego 95-5 %B en 0,01min, mantener en 5 % B por 0,1min, la velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min

Método 13: Agilent 1200\G1956A equipado con columna Kinetex® EVO C18 30*2,1mm, 5µm, mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de TFA como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de TFA como fase móvil B. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 0,8 min, se mantuvo al 95 % durante 0,4 min, luego se volvió al 5 % de fase móvil B durante 0,01 min, se mantuvo al 5 % durante 0,29 min. La velocidad de fujo fue de 1,5 mL/min. Se utilizó un detector ESI en modo positivo.

Método 14: SHIMADZU LCMS-2020 equipado con columna Kinetex EVO C18 2,1x30mm, 5 μ m, mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de TFA como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de TFA como fase móvil B. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 0,8 min, se mantuvo al 95 % durante 0,15 min, luego se volvió al 5 % de fase móvil B durante 0,01 min, se mantuvo al 5 % durante 0,04 min. La velocidad de flujo fue de 2 mL/min. Se utilizó un detector ESI en modo positivo.

Método 15: Agilent 1100\G1956A equipado con columna Kinetex@ 5 μ m EVO C18 30*2,1mm, mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de TFA como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de TFA como fase móvil B. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 0,8 min, se mantuvo al 95 % durante 0,4 min, luego se volvió al 5 % de fase móvil B durante 0,01 min, se mantuvo al 5 % durante 0,29 min. La velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min. Se utilizó un detector ESI en modo positivo.

Método 16: SHIMADZU LCMS-2020 equipado con columna Kinetex EVO C18 2,1X30mm, 5 μ m, mediante el uso de H₂O con 0,0375 % de TFA como fase móvil A, y MeCN con 0,01875 % de TFA como fase móvil B. El gradiente fue de 5-95 % de fase móvil B durante 0,8 min, se mantuvo al 95 % durante 0,4 min, luego se volvió al 5 % de fase móvil B durante 0,01 min, se mantuvo al 5 % durante 0,04 min. La velocidad de flujo fue de 1,5 mL/min. Se utilizó un detector ESI en modo positivo.

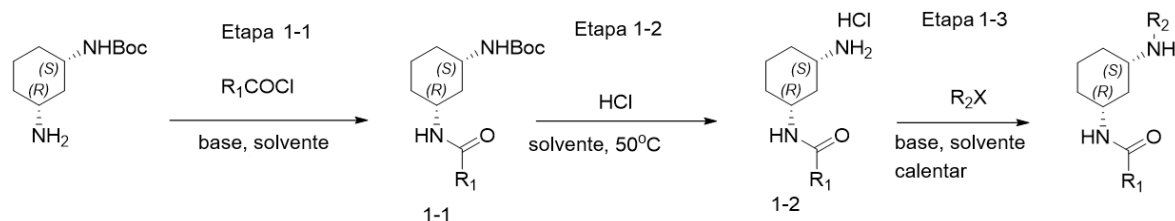
La piridina, el diclorometano (DCM), el tetrahidrofurano (THF) y el tolueno utilizados en los procedimientos procedían de botellas Sure-Seal de Aldrich mantenidas bajo nitrógeno (N₂). Los demás solventes se utilizaron tal cual. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente, y las temperaturas son temperaturas de reacción externas. Las cromatografías se realizaron normalmente mediante el uso de un sistema de purificación flash Combiflash Rf (Teledyne Isco) equipado con columnas de gel de sílice (SiO₂) de fase normal Redisep (Teledyne Isco) Rf Gold o mediante el uso de un sistema similar.

Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron normalmente mediante el uso de uno de los siguientes sistemas: 1) Sistema Waters equipado con un detector uv/vis Waters 2489, un detector Aquity QDA, una columna Waters xBridge Prep C18 5 μ m OBD, 30 X 150 mm, y mediante elusión con varios gradientes de H₂O/ MeCN (0,1 % de ácido fórmico) a una velocidad de flujo de 30 mL/min, 2) sistema Teledyne Isco ACCQPrep® HP150 UV equipado con una columna Waters xBridge Prep C18 5 μ m OBD, 30 X 150 mm, y mediante elusión con varios gradientes de H₂O/ MeCN (0,1 % de ácido fórmico) a una velocidad de flujo de 42,5 mL/min, o 3) columna: Phenomenex Synergi C18 150X30 mm- 4 μ m; fase móvil: [H₂O (0,225 % de ácido fórmico)-MeCN]; B %: 55 %-85 %, 12min) y se concentraron normalmente mediante el uso de un Genevac EZ-2.

Se utilizan las siguientes abreviaturas adicionales: acetato de etilo (EA), trietilamina (TEA), agua (H₂O), cloruro de sodio (NaCl), ácido clorhídrico (HCl), metanol (MeOH), dimetilsulfóxido (DMSO), gel de sílice (SiO₂) hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), ácido trifluoroacético (TFA), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), difenilfosforilazida (DPPA), peróxido de benzoilo (BPO), 1,1'-

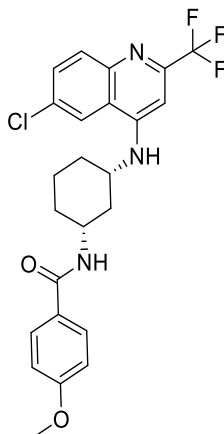
bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2), tetrahidrofurano (THF), aducto de 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano bis(dióxido de azufre) (DABSO), hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio (HATU), hidroxibenzotriazol (HOBT), *N*-metil morfolina (NMM), *N*-bromosuccinimida (NBS), diisopropiletil amina (DIPEA o DIEA), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 2-[2-(diciclohexilfosfino)fenil]-*N*-metilindol(CM-Phos), ácido triflico (TfOH), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC), isopropanol (IPA), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), acetonitrilo (MeCN o ACN), 1,1'-tiocarbonildiimidazol (TCDI), éter de petróleo (PE), ácido polifosfórico (PPA), no determinado (ND), tiempo de retención (RT, tr o t_R), peso molecular (mw), temperatura ambiente (rt), hora (h) y no aplicable (N/A).

Esquema 1

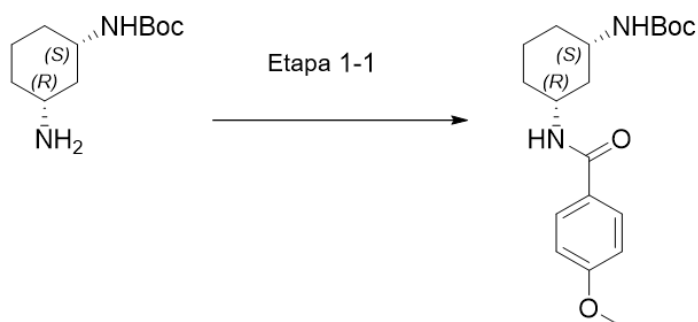


Reactivos: Etapa 1-1. R_1COCl , base (DIPEA), solvente (DCM); Etapa 1-2. HCl, solvente (1,4-dioxano); Etapa 1-3. R_2X , base (DIPEA), solvente (DMSO, NMP), calor

EJEMPLO 1 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 1



Etapa 1-1. Síntesis de ((1*S*,3*R*)-3-(4-metoxibenzamido)ciclohexil)carbamato de ter-butilo

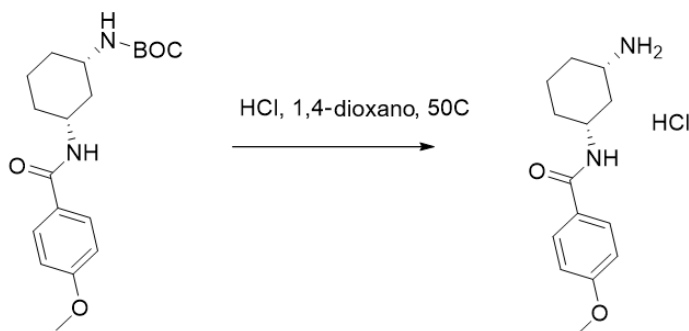


A una disolución helada agitada de (1S,3R)-3-amino-1-(Boc-amino)ciclohexano (1,142 g, 1,0 equiv., 5,329 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1,377 g, 1,9 mL, 2,0 equiv, 10,66 mmol), seguido de la adición lenta de cloruro de 4-metoxibenzoilo (955 mg, 758 μ L, 1,05 equiv., 5,60 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Tras agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrada se lavó con DCM y se secó a alto vacío para producir ((1S,3R)-3-(4-metoxibenzamido)ciclohexilo)carbamato de ter-butilo (1,659 g, 4,761 mmol, 89 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 348,44; encontrado 349,2 $[M+H]^+$, RT = 4,239 min (Método 10).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 1,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 – 1,17 (m, 3H), 1,11 – 1,01 (m, 1H).

Etapa 1-2. Síntesis de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-4-metoxibenzamida

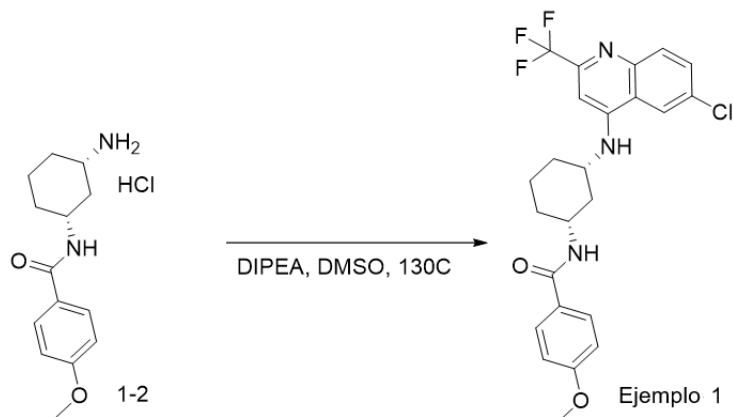


A una suspensión agitada de ((1S,3R)-3-(4-metoxibenzamido)ciclohexil)-carbamato de ter-butilo (1,654 g, 1 Eq, 4,747 mmol) en EtOH (40 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 1,25M en 1,4-dioxano (1,731 g, 37,97 mL, 1,25 molar, 10 Eq, 47,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró directamente para producir un sólido blanco, que se secó a alto vacío para producir clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-4-metoxibenzamida (1,331 g, 4,674 mmol, 98 %) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 248,44; encontrado 249,2 $[M+H]^+$, RT = 1,665 min (Método 10).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 1H), 2,12 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,44 – 1,21 (m, 4H).

Etapas 1-3. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-4-metoxibenzamida (Ejemplo 1)

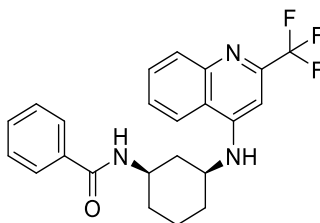


Un vial a presión que contenía una solución de 4,6-dicloro-2-(trifluorometil)quinoleína (56 mg, 1,0 equiv., 0,21 mmol) y clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-4-metoxibenzamida (60 mg, 1,0 equiv., 0,21 mmol) en DMSO (2 mL) se cargó con DIPEA (0,11 g, 0,15 mL, 4,0 equiv., 0,84 mmol). Se cerró el vial y la solución resultante se agitó a 130 °C. Tras agitar durante 20 h a 130 °C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-4-metoxibenzamida (20 mg, 42 μmol , 20 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 477,91; encontrado 478,2 [$M+H$] $^+$, RT = 7,477 min (Método 9).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 3H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,16 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 2
SÍNTESIS DEL EJEMPLO 2



Etapas 1-1. Síntesis de ((1S,3R)-3-benzamidociclohexilo)carbamato de ter-butilo

A una disolución helada de (1S,3R)-3-amino-1-(Boc-amino)ciclohexano (1,238 g, 1 Eq, 5,777 mmol) en DCM (30 mL) se agregó DIPEA (1,493 g, 2,0 mL, 2 Eq, 11,55 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (853 mg, 704 μ L, 1,05 Eq, 6,07 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtrada se lavó con DCM y se secó a alto vacío para obtener ((1S,3R)-3-benzamidociclohexilo)carbamato de ter-butilo (1,575 g, 4,946 mmol, 86 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 318,30; encontrado 319,2 [M+H]⁺, RT = 4,237 min (Método 10).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 1,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,31 – 1,17 (m, 3H), 1,11 – 1,02 (m, 1H).

Etapas 1-2. Síntesis de clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)benzamida

A una suspensión blanca agitada de ((1S,3R)-3-benzamidociclohexilo)carbamato de ter-butilo (1,570 g, 1 Eq, 4,931 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (10 Eq, 49,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró directamente y se secó a alto vacío para producir clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)benzamida (1,201 g, 4,714 mmol, 96 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 218,30; encontrado 219,2 [M+H]⁺, RT = 0,261 min (Método 11).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 3H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 3,93 – 3,80 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,14 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,48 – 1,20 (m, 4H).

Etapas 1-3. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil) benzamida (Ejemplo 2)

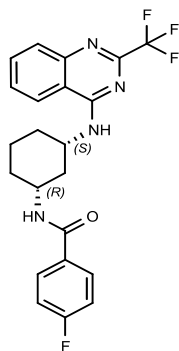
A una disolución de 4-cloro-2-(trifluorometil)quinoleína (55 mg, 1 Eq, 0,24 mmol) y clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)benzamida (60 mg, 1 Eq, 0,24 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó DIPEA (0,12 g, 0,16 mL, 4 Eq, 0,94 mmol). Se tapó el vial y la solución resultante se agitó a 130 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se pasó a través de un filtro de jeringa y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para producir N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil) benzamida (13,4 mg, 32,4 μ mol, 14 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 413,44; encontrado 414,3 [M+H]⁺, RT = 5,687 min (Método 9).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 3H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 2,19 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 3H), 1,56 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 1,46 – 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 3



Etapa 1-1. Síntesis de N-[(1S,3R)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]ciclohexil]carbamato de ter-butilo

A una solución de N-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamato de ter-butilo (0,8 g, 3,7 mmol, 1 eq) y TEA (567 mg, 5,60 mmol, 779 μ L, 1,5 eq) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de 4-fluorobenzoylo (592 mg, 3,73 mmol, 448 μ L, 1 eq) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con H₂O (50 mL) y EA (50 mL). La mezcla se filtró y la torta resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El licor filtrado se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat.aq (50 mL x 3), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-[(1S,3R)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]ciclohexil]carbamato de ter-butilo (1,26 g, crudo) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 336,40; encontrado 237,2 [M+H-Boc]⁺, RT = 0,9 min (Método 2).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,27 - 3,28 (m, 1H), 1,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31- 1,02 (m, 4H).

Etapa 1-2. Síntesis de N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-fluoro-benzamida

Se agregó una muestra de N-[(1S,3R)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]ciclohexil]carbamato de ter-butilo (1,16 g, 3,45 mmol, 1 eq) a HCl/MeOH (4 M, 15 mL, 17,40 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL), y después se agregó resina (base) y se filtró para eliminar las partículas insolubles. El licor madre se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-fluoro-benzamida (0,81 g, 3,43 mmol, 99,41 % de rendimiento) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52- 8,46 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,14 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,26 (m, 4H).

Etapa 1-3. Síntesis de 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (Ejemplo 3)

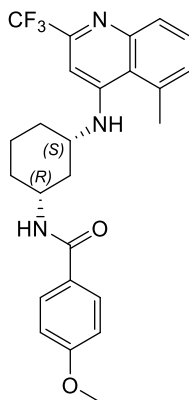
Se agitó a 120 °C durante 1 h una mezcla de 4-cloro-2-

(trifluorometil)quinazolina (80 mg, 344 μ mol, 1 eq), N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-fluorobenzamida (163 mg, 688 μ mol, 2 eq) y DIEA (222 mg, 1,72 mmol, 300 μ L, 5 eq) en DMSO (2 mL). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μ m; fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN];B %: 50 %-70 %, 10 min) y se liofilizó para obtener 4-fluoro-N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)-quinazolin-4-il]amino]ciclohexil]benzamida (60 mg, 138 μ mol, 40 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 432,4; encontrado 433,2 $[M+H-Boc]^+$, RT = 0,941 min (Método 2).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 2H), 7,93 - 7,81 (m, 4H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 2,19 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 3H), 1,62 - 1,30 (m, 4H).

EJEMPLO 4 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 4



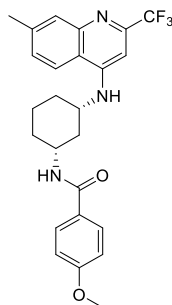
Etapas 1-3. Síntesis de 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[5-metil-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]benzamida

Se agitó a 120 °C durante 16 h una mezcla de 4-cloro-5-metil-2-(trifluorometil)quinolina (120 mg, 489 μ mol, 1 eq), N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-metoxi-benzamida (170 mg, 685 μ mol, 1,4 eq) y DIEA (189mg, 1,47 mmol, 255 μ L, 3 eq) en NMP (1 mL). La mezcla se enfrió hasta RT, se filtró y se concentró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μ m; fase móvil: [agua(0,225 %FA)- ACN];B %: 32 %-62 %, 10 min) y se liofilizó para obtener 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[5-metil-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil] benzamida (8,7 mg, 19 μ mol, 4 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 457,5; encontrado 458,1 $[M+H]^+$, RT = 0,846 min (Método 8).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,18 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 6,31 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 4H), 2,96 - 2,90 (m, 3H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,89 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,81 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,26 (m, 2H).

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 5**Síntesis de 4-cloro-7-metil-2-(trifluorometil)quinolina**

Una mezcla de 7-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-ol (150 mg, 660 μmol , 1 eq) y POCl_3 (2,02 g, 13,2 mmol, 1,23 mL, 20 eq) en ACN (1 mL) se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se vertió lentamente en agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL) y la capa orgánica se recogió y se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-7-metil-2-(trifluorometil)quinolina cruda (150 mg) que se utilizó sin más purificación.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 245,6; encontrado 246,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 1,018 min (Método 2).

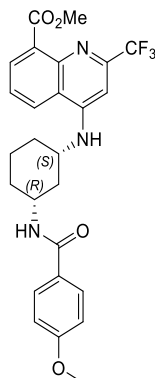
Etapas 1-2. Síntesis de 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[7-metil-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]benzamida

Se agitó a 120 °C durante 16 h una mezcla de 4-cloro-7-metil-2-(trifluorometil)quinolina (150 mg, 611 μmol , 1 eq), N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-metoxi-benzamida (227 mg, 914 μmol , 1,5 eq) y DIEA (237 mg, 1,83 mmol, 319 μL , 3 eq) en NMP (0,5 mL). La mezcla se enfrió hasta RT, se filtró y se concentró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm ; fase móvil: [agua (0,225 %FA)- ACN]; B %: 32 %-62 %, 10 min) y se liofilizó para obtener 4-metoxi-N-[(1R,3S)-3-[[7-metil-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil] benzamida (23,5 mg, 51 μmol , 8 %).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 457,49; encontrado 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,818 min (Método 2).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 1,3, 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 6**SÍNTESIS DEL EJEMPLO 6**



Etapla 1-1: Síntesis de N-[(1R,3S)-3-[[8-bromo-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-4-metoxi-benzamida

A una solución de 8-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)quinolina (60 mg, 193 μmol , 1 eq) en DMSO (1 mL) se agregaron N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-metoxi-benzamida (52,8 mg, 213 μmol , 1,1 eq) y DIEA (50,0 mg, 386 μmol , 67 μL , 2 eq). La mezcla se agitó a 125 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se agregó a agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL $\times$ 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep (SiO_2 , PE: EA = 2:1) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[8-bromo-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-4-metoxi-benzamida (60 mg, 115 μmol , 59 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 522,6; encontrado 522,1/524,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,977 min (Método 2).

Etapla 1-2. Síntesis de 4-[(1S,3R)-3-[(4-metoxibenzoil)amino]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil)quinoleína-8-carboxilato

A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[8-bromo-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-4-metoxi-benzamida (60 mg, 115 μmol , 1 eq), Et_3N (34,9 mg, 345 μmol , 48 μL , 3 eq) en MeOH (10 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,4 mg, 11,5 μmol , 0,1 eq) a 25 °C. La suspensión se desgasificó al vacío. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó en atmósfera de CO (50 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron Et_3N (34,9 mg, 345 μmol , 48 μL , 3 eq) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28,1 mg, 34,5 μmol , 0,3 eq). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces y, a continuación, se calentó hasta 70 °C y se agitó en atmósfera de CO (50 psi) durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó tiourea (resina) (1 g) y se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (10 $\times$ 3 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm ; fase móvil: [agua(0,225 % FA)-ACN]; B %: 35 %-65 %, 10 min) para producir 4-[(1S,3R)-3-[(4-metoxibenzoil)amino]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil) quinolina-8-carboxilato de metilo (7,4 mg, 14,8 μmol , 13 % de rendimiento).

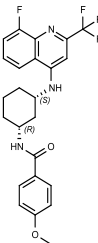
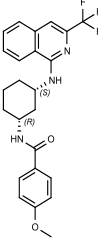
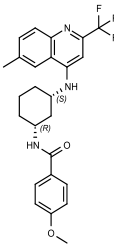
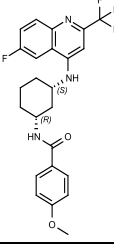
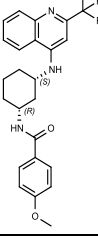
LCMS-ESI (m/z) calculado: 501,5; encontrado 502,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,980

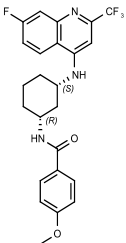
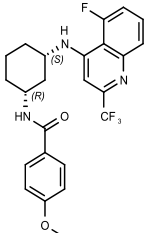
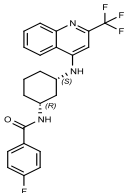
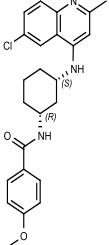
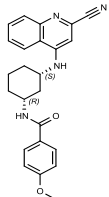
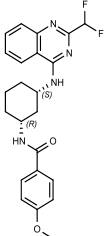
min (Método 2).

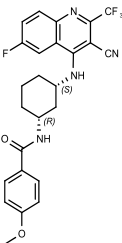
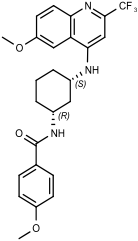
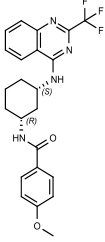
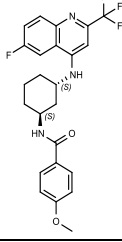
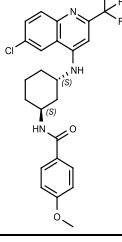
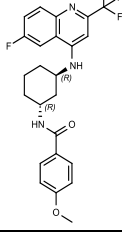
^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 8,56 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,59 (dd, $J=7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,17 (br d, $J=11,9$ Hz, 1H), 1,97 (br d, $J=11,5$ Hz, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,55 (q, $J=12,0$ Hz, 2H), 1,46 - 1,26 (m, 2H).

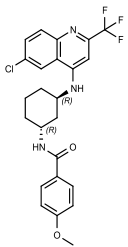
Los compuestos enumerados en la Tabla 1 se obtuvieron mediante el uso de los procedimientos del Esquema 1.

Tabla 1

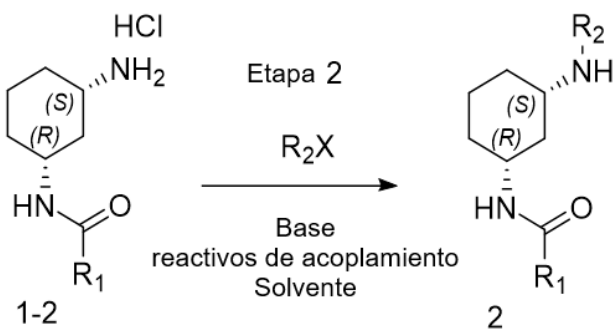
Estructura	Nº Com p	Purez a RT (min)	MW	Observad o m/z	Ion	Método de pureza
	1-1	9,083	461,46 1	462,2	[M+H] +	Método 1
	1-2	10,40 3	443,47	444,2	[M+H] +	Método 1
	1-3	7,746	457,49 7	458,3	[M+H] +	Método 1
	1-4	8,975	461,46 1	462,2	[M+H] +	Método 1
	1-5	7,213	443,47	444,2	[M+H] +	Método 1

Estructura	Nº Com p	Purez a RT (min)	MW	Observad o m/z	Ion	Método de pureza
	1-6	0,889	461,46 1	462,2	[M+H] +	Método 4
	1-7	0,936	461,46 1	462,2	[M+H] +	Método 4
	1-8	1,031	431,43 5	432,2	[M+H] +	Método 2
	1-9	5,884	423,94	424,2	[M+H] +	Método 1
	1-10	6,871	400,48	401,3	[M+H] +	Método 1
	1-11	7,143	426,47	427,2	[M+H] +	Método 1

Estructura	Nº Com p	Purez a RT (min)	MW	Observad o m/z	Ion	Método de pureza
	1-12	9,471	486,47	487,2	[M+H] ₊	Método 1
	1-13	7,878	473,5	474,2	[M+H] ₊	Método 1
	1-14	12,16 7	444,46	445,2	[M+H] ₊	Método 1
	1-15	9,339	461,46	462,2	[M+H] ₊	Método 1
	1-16	10,06 4	477,91	478,2	[M+H] ₊	Método 1
	1-17	9,356	461,46	462,2	[M+H] ₊	Método 1

Estructura	Nº Comp	Pureza a RT (min)	MW	Observado m/z	Ion	Método de pureza
	1-18	10,077	477,91	478,2	[M+H] ⁺	Método 1

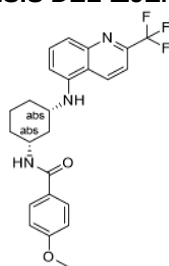
Esquema 2



Reactivos: Base (*t*-Bu-ONa, TEA, Cs₂CO₃...), reactivo de acoplamiento (Pd(OAc)₂, 1-BuXPhosPd, Pd(dppf)Cl₂), solvente (1,4-dioxano)

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 7



Etapla 2: Síntesis de 4-metoxi-N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-5-il)amino)ciclohexil)benzamida

Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)quinoleína (97 mg, 1 Eq, 351 µmol), clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-4-metoxibenzamida (100 mg, 1 Eq, 351 µmol), carbonato de cesio (343 mg, 3 Eq, 1,05 mmol), acetato de paladio(II) (3,9 mg, 0,05 Eq, 17,6 µmol), y BINAP (22 mg, 0,10 Eq, 35 µmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se tapó el vial y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de agitar durante 20 horas a 100

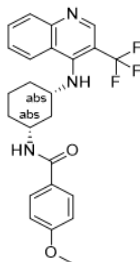
°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de un filtro de jeringa y el filtrado se cargó/purificó directamente mediante HPLC prep (ISCO ACCQPrep 150) para producir 4-metoxi-N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-5-il)amino)ciclohexil)benzamida (49 mg, 111 μ mol, 32 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 443,47; encontrado 444,2 $[M+H]^+$, RT = 0,987 min (Método 11).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 3H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 2,27 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,56 – 1,27 (m, 4H).

EJEMPLO 8

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 8



Etapas 2: Síntesis de 4-metoxi-N-((1R,3S)-3-((3-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida

Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)quinoleína (97 mg, 1 Eq, 351 μ mol), clorhidrato de N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-4-metoxibenzamida (100 mg, 1 Eq, 351 μ mol), carbonato de cesio (343 mg, 3 Eq, 1,05 mmol), acetato de paladio(II) (3,9 mg, 0,05 Eq, 17,6 μ mol) y BINAP (22 mg, 0,10 Eq, 35,1 μ mol) en 1,4-dioxano (3 mL) se desgasificó con nitrógeno. Se tapó el vial y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se pasó a través de un filtro de jeringa y el filtrado se cargó/purificó directamente mediante HPLC prep (ISCO ACCQPrep 150) para obtener 4-metoxi-N-((1R,3S)-3-((3-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida (6,5 mg, 15 μ mol, 4 % de rendimiento).

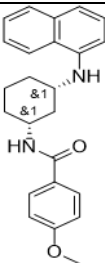
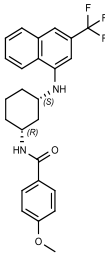
LCMS-ESI (m/z) calculado: 443,47; encontrado 444,2 $[M+H]^+$, RT = 0,488 min (Método 11).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 5H), 2,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,37 – 1,24 (m, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 2 se obtuvieron mediante el uso de los procedimientos del Esquema 2.

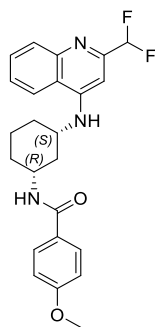
Tabla 2

Estructura	Nº	Purez	MW	Observad	Ion	Métod
------------	----	-------	----	----------	-----	-------

	Comp	a RT (min)		o m/z		o de pureza
	2-1	0,691	374,48 4	375,2	[M+H] +	Métod o 7
	2-2	1,09	442,48 2	443,2	[M+H] +	Métod o 5

EJEMPLO 9

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 9



Síntesis de 2-(difluorometil)quinolin-4-ol

A PPA (26,9 mmol, 10 mL, 5,00 eq) se le agregó anilina (0,5 g, 5,37 mmol, 490 μ L, 1 eq) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (892 mg, 5,37 mmol, 1 eq) a 140 °C. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=1:2) para obtener 2-(difluorometil)quinolin-4-ol (0,2 g, 1,02 mmol, 19 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 195,17; encontrado 196,4 [M+H]⁺, RT = 0,777 min (Método 2).

Síntesis de 4-cloro-2-(difluorometil) quinoleína

A una solución de 2-(difluorometil)quinolin-4-ol (200 mg, 1,02 mmol, 1 eq) en DCE (3 mL) a 0 °C se agregó POCl₃ (430 mg, 2,80 mmol, 261 μ L, 2,74 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó luego a 80 °C durante 12 h. La mezcla

de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un aceite marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=10:1) para obtener 4-cloro-2-(difluorometil)quinolina (200 mg, 936 μmol , 91 % de rendimiento).

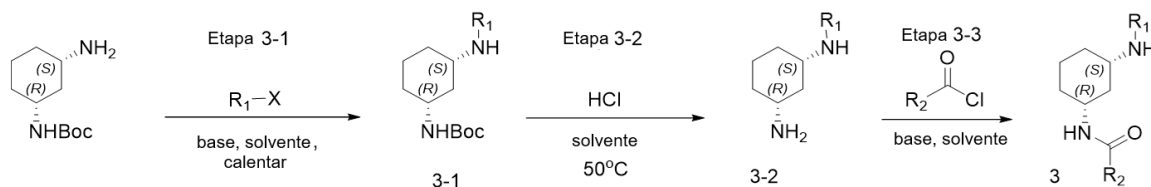
LCMS-ESI (m/z) calculado: 213,61 encontrado 214,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,930 min (Método 2).

Etapas 2: Síntesis de N-[(1R,3S)-3-[[2-(difluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-4-metoxi-benzamida

Una mezcla de 4-cloro-2-(difluorometil)quinoleína (30 mg, 140 μmol , 1 eq), N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]-4-metoxibenzamida (35 mg, 140 μmol , 1 eq), [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxipaladio; diter-butil-[2-(2,4,6-trisopropilfenil)fenil]fosfano (22 mg, 28 μmol , 0,2 eq) y t-BuONa (27 mg, 281 μmol , 2 eq) en alcohol ter-amílico (1 mL) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL) y los orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; fase móvil: [agua(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 32 %-62 %, 8min) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[2-(difluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-4-metoxi-benzamida (3 mg, 6,7 μmol , 5 % de rendimiento).

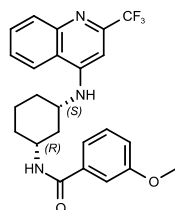
LCMS-ESI (m/z) calculado: 425,47 encontrado 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,797 min (Método 2).

Esquema 3



Reactivos: Etapa 3-1. R_1X , base (DIPEA), solvente (DMSO, NMP), 130 °C; Etapa 3-2. HCl , solvente (1,4-dioxano); Etapa 3-3. R_2COCl , base (DIPEA), solvente (DMF)

EJEMPLO 10 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 10



Etapas 3-1. Síntesis de ((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo

A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)quinoleína (1,08 g, 1 Eq, 4,65 mmol) y ((1R,3S)-3-aminociclohexil)carbamato de ter-butilo (0,996 g, 1 Eq, 4,65

mmol) en DMSO (12 mL) se agregó DIPEA (2,40 g, 3,2 mL, 4 Eq, 18,6 mmol). Se tapó el vial y la solución resultante se calentó a 130 °C. Tras agitar durante 3 horas a 130 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (ISCO Gold 120g, 0-80 % EtOAc/hexanos) para producir ((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexilo)carbamato de ter-butilo (0,584 g, 1,43 mmol, 31 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 409,45 encontrado 410,3 [M+H]⁺, RT = 4,976 min (Método 10).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 1H), 2,07 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,50 – 1,28 (m, 12H), 1,17 – 1,07 (m, 1H).

Etapla 3-2. Síntesis de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina

A una suspensión agitada de ((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo (580 mg, 1 Eq, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (3,54 mL, 4,00 molar, 10 Eq, 14,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración resultante se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para producir clorhidrato de (1S,3R)-N1-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (491 mg, 1,42 mmol, 100 %).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 309,2 encontrado 310,2 [M+H]⁺, RT = 1,294 min (Método 10).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 4H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,32 – 3,20 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 1H).

Etapla 3-3. Síntesis de 3-metoxi-N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida

A la solución de (1S,3R)-N1-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (20 mg, 1 Eq, 65 μmol) y DIEA (25 mg, 3 Eq, 0,19 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó cloruro de ácido 3-(metoxycarbonil)benzoico (12 mg, 1,2 Eq, 78 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de Waters (20-90 % de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN y ácido fórmico al 0,1 % en agua) para producir 3-metoxi -N-((1R,3S)-3-((2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida (8,4 mg, 19 μmol, 29 % de rendimiento).

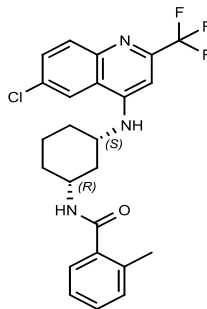
LCMS-ESI (m/z) calculado: 443,47 encontrado 444,20 [M+H]⁺, RT = 7,592 min (Método 1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H),

7,52 – 7,30 (m, 4H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,05 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,19 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 25,2, 12,8$ Hz, 2H), 1,72 – 1,53 (m, 2H), 1,51 – 1,20 (m, 2H).

EJEMPLO 11

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 11



Etapas 3-1. Síntesis de ((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo

A una solución agitada de 4,6-dicloro-2-(trifluorometil)quinolina (1,241 g, 1 Eq, 4,666 mmol) y ter-butil ((1R,3S)-3-aminociclohexil)carbamato (1,0 g, 1 Eq, 4,666 mmol) en DMSO (6 mL), se le añadió DIPEA (2,41 g, 3,30 mL, 4 Eq, 18,7 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-100 % MeOH al 10 % en EtOAc y hexanos) para obtener ((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo (1,229 g, 2,768 mmol, 59 % de rendimiento).

Etapas 3-2. Síntesis de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina

Al ((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo (1,229 g, 1 Eq, 2,768 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le añadió 4M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,51 g, 10,4 mL, 4,00 molar, 15 Eq, 41,5 mmol). Se tapó el vial y se calentó a 50 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL) y se secó a alto vacío para producir clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (1,15 g, 3,02 mmol, rendimiento del 100 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 343,1, encontrada: 344,1 $[M+H]^+$, RT = 0,66 min (Método 11)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,31 – 3,19 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,64 – 1,27 (m, 4H).

Etapas 3-3. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-

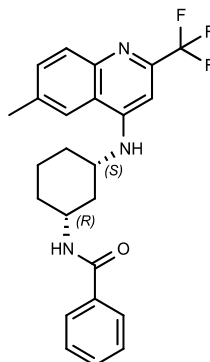
il)amino)ciclohexil)-2-metilbenzamida

A una solución de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (60 mg, 1 Eq, 0,16 mmol) en DMF (2 mL), se le añadió DIPEA (0,11 mL, 4 Eq, 0,63 mmol), seguido de cloruro de 2-metilbenzoilo (26 mg, 22 μ L, 1,05 Eq, 0,17 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se cargó/purificó directamente mediante HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-2-metilbenzamida (20 mg, 43 μ mol, rendimiento del 27 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 461,91, encontrada: 462,2 [M+H]⁺, RT = 1,025 min (Método 11)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 4,05 – 3,86 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,39 – 1,22 (m, 2H).

EJEMPLO 12
SÍNTESIS DEL EJEMPLO 12

**Etapas 3-1. Síntesis de ((1R,3S)-3-((6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo**

A una solución de ((1R,3S)-3-aminociclohexil)carbamato de ter-butilo (1,0 g, 1 Eq, 4,7 mmol) y 4-cloro-6-metil-2-(trifluorometil)quinolina (1,1 g, 1 Eq, 4,7 mmol) en DMSO (12 mL), se le añadió DIPEA (1,2 g, 1,6 mL, 2 Eq, 9,3 mmol). Se tapó el vial y la solución resultante se calentó a 130 °C. Tras agitar durante 3 h a 130 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna flash (ISCO Gold 120g, 0-80 % EtOAc/hexanos, rampa de 11 CV) para obtener ((1R,3S)-3-((6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamato de ter-butilo (1,3 g, 3,1 mmol, 66 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 423,48, encontrada: 424,2 [M+H]⁺, RT = 5,092 min (Método 10)

Etapas 3-2. Síntesis de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina

A ((1R,3S)-3-((6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexilo)carbamato de ter-butilo (1,3 g, 1 Eq, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL), se le añadió 4M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7,7 mL, 4,00 molar, 10 Eq, 31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para obtener clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (1,1 g, 3,1 mmol, rendimiento del 100 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 323,82, encontrada: 324,2 [M+H]⁺, RT = 2,28 min (Método 10).

Etapas 3-3. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida

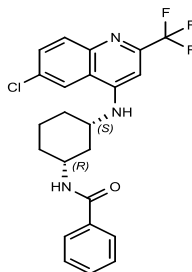
A una solución de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (75 mg, 1 Eq, 0,21 mmol) en DMF (1,5 mL), se le añadió DIPEA (0,15 mL, 4 Eq, 0,83 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (31 mg, 1,05 Eq, 0,22 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se cargó/purificó directamente por HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para obtener N-((1R,3S)-3-((6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil) benzamida (9,1 mg, 21 µmol, 10 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 427,47, encontrada: 428,3 [M+H]⁺, RT = 0,848 min (Método 11)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 – 7,71 (m, 3H), 7,60 – 7,40 (m, 4H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,62 – 1,48 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 13

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 13



Etapas 3-3. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)benzamida

A una solución de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (45 mg, 1 Eq, 0,12 mmol) en DMF (1,5 mL), se le añadió DIPEA (83 µL, 4 Eq, 0,47 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (17 mg, 1,05 Eq, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a

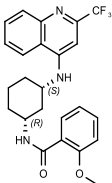
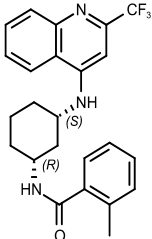
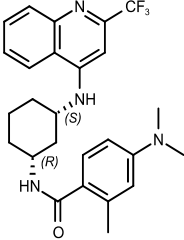
temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se cargó/purificó directamente por HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino) ciclohexil)benzamida (5 mg, 0,01 mmol, 9 % de rendimiento).

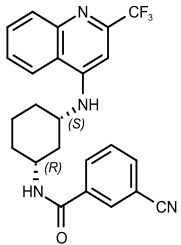
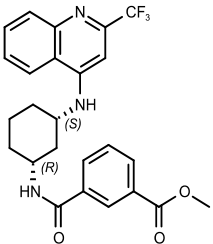
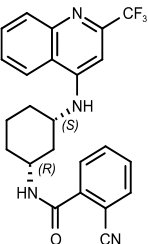
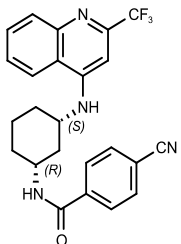
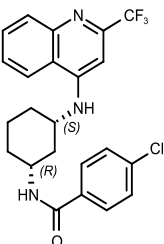
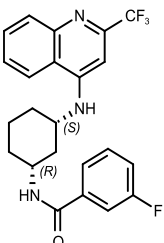
LCMS-ESI (m/z) calculada: 447,89, encontrada: 448,2 [M+H]⁺, RT = 1,000 min (Método 11)

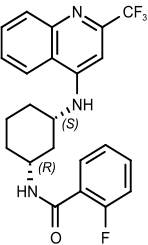
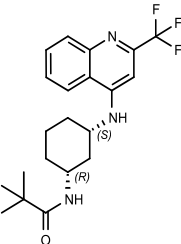
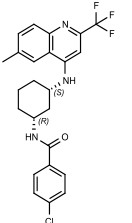
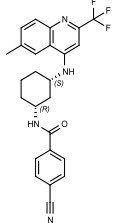
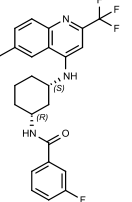
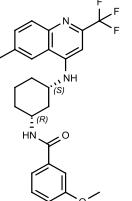
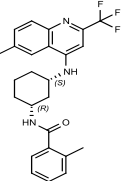
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 2,17 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 2H).

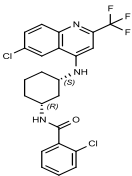
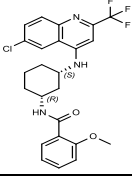
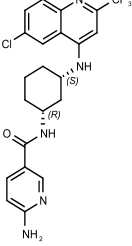
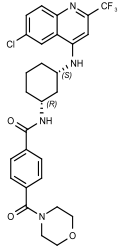
Los compuestos enumerados en la Tabla 3 se obtuvieron siguiendo los procedimientos del Esquema 3.

Tabla 3

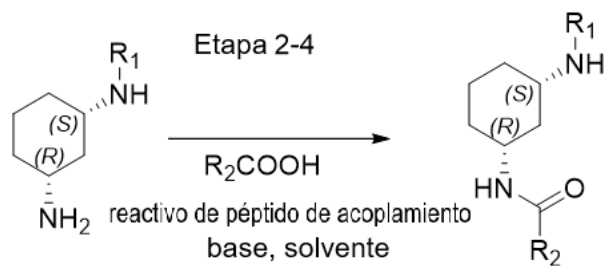
Estructura	N.º del Compuesto	RT de pureza (min)	MW	m/z observada	Ion	Método de pureza
	3-1	7,906	443,47	444,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-2	7,606	427,47	428,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-3	7,317	470,54	471,2	[M+H] ⁺	Método 1

	3-4	7,497	438,4 5	439,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-5	7,717	471,4 8	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-6	6,927	438,4 5	439,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-7	7,419	438,4 5	439,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-8	8,449	447,8 9	448,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-9	7,849	431,4 3	432,2	[M+H] ⁺	Método 1

	3-10	7,715	431,4 3	432,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-11	7,789	393,4 5	394,1	[M+H] ⁺	Método 6
	3-12	8,807	461,9 1	462,3	[M+H] ⁺	Método 1
	3-13	7,813	452,4 8	453,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-14	8,214	445,4 6	446,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-15	7,931	457,5 0	458,3	[M+H] ⁺	Método 1
	3-16	8,050	441,5 0	442,3	[M+H] ⁺	Método 1

	3-17	10,007	482,33	482,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-18	10,269	477,91	478,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-19	6,287	463,89	464,2	[M+H] ⁺	Método 1
	3-20	8,298	561	561,2	[M+H] ⁺	Método 1

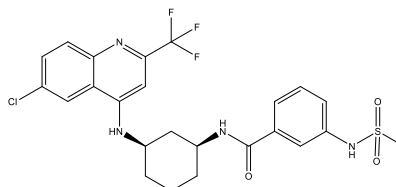
Esquema 4



Reactivos: Etapa 2-4. $R_2\text{COOH}$, reacción de acoplamiento peptídico (HATU), base (DIPEA), solvente (DMF)

EJEMPLO 14

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 14



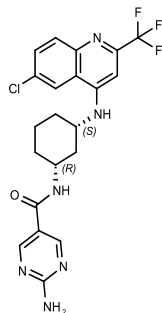
Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-(metilsulfonamido)benzamida

A una solución agitada de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (90 mg, 1 Eq, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido 3-(metilsulfonamido)benzoico (51 mg, 1 Eq, 0,24 mmol), HATU (0,10 g, 1,1 Eq, 0,26 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (92 mg, 0,12 mL, 3 Eq, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC preparativa de fase inversa (35-->55 % de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN y ácido fórmico al 0,1 % en H₂O) para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-(metilsulfonamido)benzamida (66 mg, 123 µmol, rendimiento del 52 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 540,99, encontrada: 541,2 [M+H]⁺, RT = 0,906 min (Método 11)

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 15



Síntesis de 2-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil] pirimidina-5-carboxamida

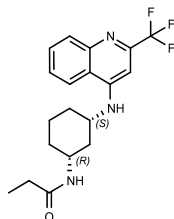
A una solución de ácido 2-aminopirimidina-5-carboxílico (12 mg, 1 Eq, 87 µmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (50 mg, 1,5 Eq, 0,13 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se añadió (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (30 mg, 1 Eq, 87 µmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 2-amino-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida (33 mg, 71 µmol, 82 % de rendimiento)

LCMS-ESI (m/z) calculada: 464,88, encontrada: 465,2 [M+H]⁺, RT = 7,332 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,12 – 3,76 (m, 2H), 2,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,86 (dd, J = 26,2, 13,0 Hz, 2H), 1,53 (dq, J = 23,5, 12,6, 11,9 Hz, 2H), 1,45 – 1,18 (m, 2H).

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 16

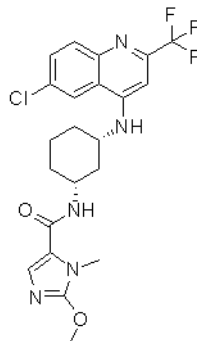


Síntesis de N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]propanamida

A una mezcla de ácido propiónico (5 mg, 64 μ mol, 5 μ L, 1 eq) en DMF (2 mL) se añadieron DIPEA (8 mg, 64 μ mol, 11,10 μ L, 1 eq), (1S,3R)-N1-[2-(trifluorometil)-4-quinolil]ciclohexano-1,3-diamina (25 mg, 70 μ mol, 1,1 eq, HCl) y HATU (24 mg, 64 μ mol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μ m; fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN]; B %: 30 %-50 %, 10 min) para producir N-[(1R,3S)-3-[[2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]propanamida (3 mg, 7 μ mol, 12 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 365,4, encontrada: 366,1 [M+H]⁺, RT = 0,731 min (Método 6).

EJEMPLO 17 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 17



N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-2-metoxi-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (120 mg, 1 Eq, 316 μ mol) en DMF (5 mL) se añadió ácido 2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (50,7 mg, 1 Eq, 316 μ mol), HATU (120 mg, 1 Eq, 316 μ mol) y DIPEA (163 mg, 0,22 mL, 4 Eq, 1,26 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se cargó/purificó directamente mediante HPLC preparativa (ISCO ACCQPrep 150) para obtener 2-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida (83,9 mg, 173 μ mol, 54,7 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 485,1, encontrada: 486,2 [M+H]⁺, RT = 9,057 min (Método 1).

A una solución de 2-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-

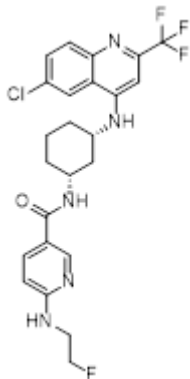
quinolil]amino]ciclohexil]-3-metil-imidazol-4-carboxamida (20 mg, 1 Eq, 41,13 μmol) en 2-metilbutan-2-ol (2 mL) se añadió CH_3ONa (5,4 M, 3 Eq, 22,85 μL). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil) -4-quinolil]amino]-ciclohexil]-2-metoxi-3-metil-imidazol-4-carboxamida (3,0 mg, 5,67 μmol , 14 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 481,9, encontrada: 482,3[M+H]⁺, RT = 0,472 min (Método 2).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62-8,58 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,88 - 3,80.

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 18



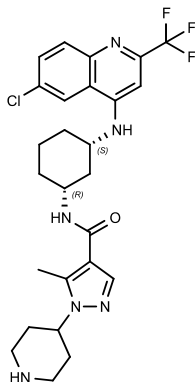
Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-6-((2-fluoroetil)amino)nicotinamida

Una solución de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-6-fluoronicotinamida 4-411 (50 mg, 1 Eq, 0,11 mmol en NMP (4 mL) se cargó con 2-fluoroetano-1-amina (6,8 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) y DIPEA (42 mg, 56 μL , 3 Eq, 0,32 mmol). La solución resultante amarilla se dejó agitar a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-6-((2-fluoroetil)amino)nicotinamida (9,0 mg, 18 μmol , 16 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 509,93; encontrado: 510,2 [M+H]⁺, tR = 7,013 min (Método 1).

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 19



Síntesis de 4-(4-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (80 mg, 1 Eq, 0,21 mmol) y DIPEA (0,15 mL, 4 Eq, 0,84 mmol) en DMF (4 mL) se cargó con HATU (80 mg, 1 Eq, 0,21 mmol) y ácido 1-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 1 Eq, 0,21 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener

4-(4-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (83,4 mg, 131 μ mol, 62 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 634,26; encontrada: 635,3 [M+H]⁺, tR = 10,514 min (Método 1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 3H), 3,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,12 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,89 – 1,73 (m, 6H), 1,54 – 1,25 (m, 13H).

Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Una solución de 4-(4-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (78,9 mg, 1 Eq, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se cargó con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 M, 311 μ L, 10 Eq, 1,24 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con éter dietílico y se secó para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (57,8 mg, 108 μ mol, 87,0 %).

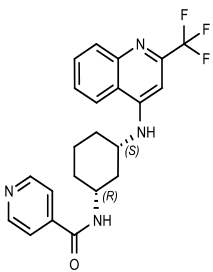
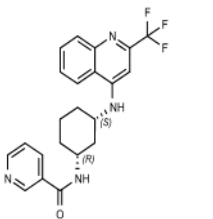
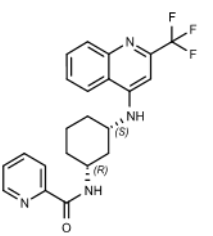
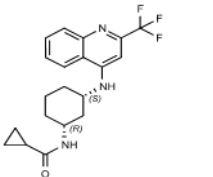
LCMS-ESI (m/z) calculada: 534,21; encontrada: 535,3 [M+H]⁺, tR = 5,987 min (Método 1).

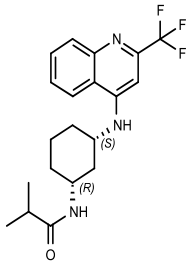
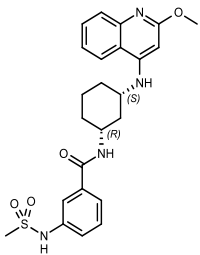
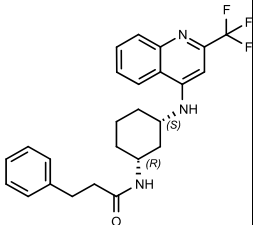
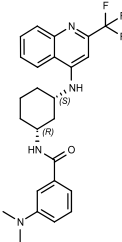
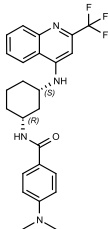
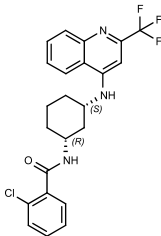
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* =

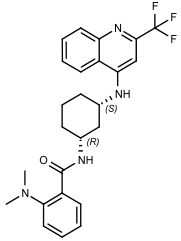
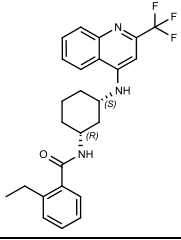
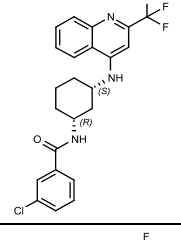
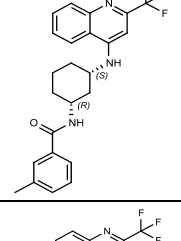
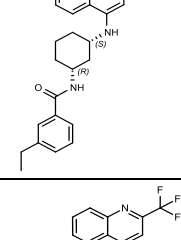
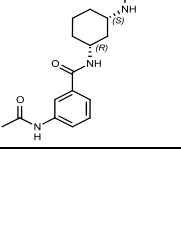
23,2, 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 2H), 3,37 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,06 (q, $J = 12,9, 12,1$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 3H), 1,96 (d, $J = 13,3$ Hz, 3H), 1,82 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H).

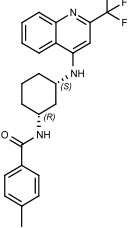
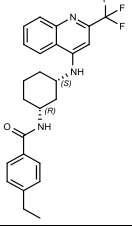
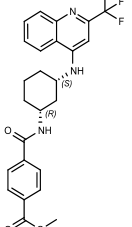
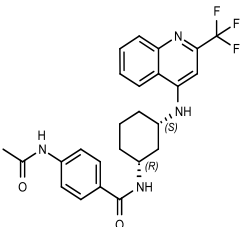
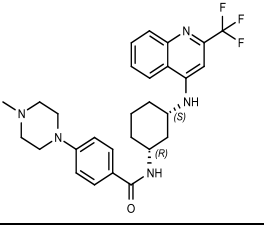
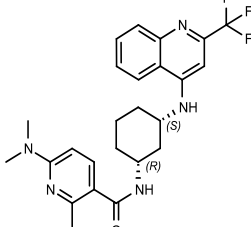
Los compuestos enumerados en la Tabla 4 se obtuvieron mediante el uso de los procedimientos del Esquema 4.

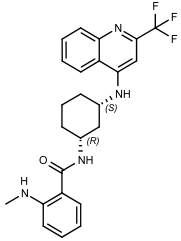
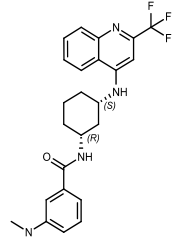
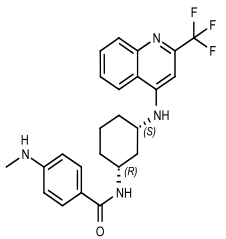
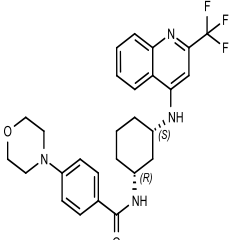
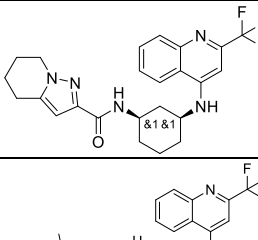
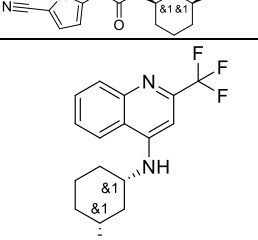
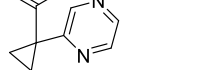
Tabla 4

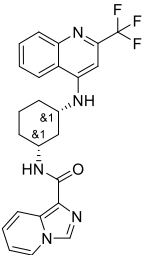
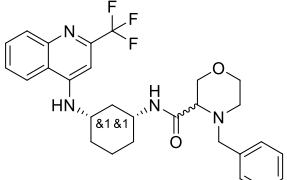
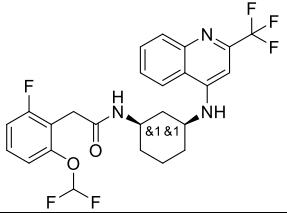
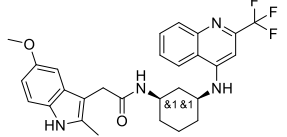
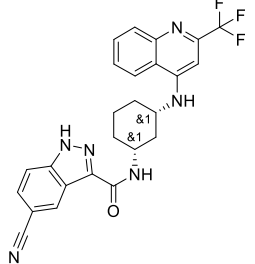
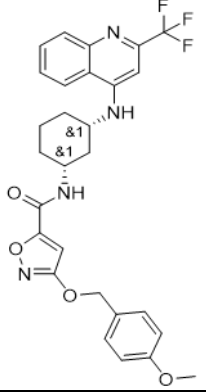
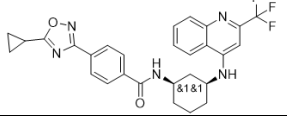
Estructura	N.º del Compu esto	RT de pureza (min)	MW	m/z obser vada	Ion	Método de pureza
	4-1	0,712	414,432	415,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-2	0,715	414,432	415,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-3	0,787	414,432	415,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-4	0,749	377,411	378,1	$[M+H]^+$	Método 6

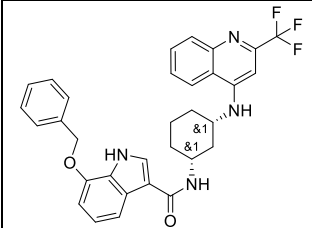
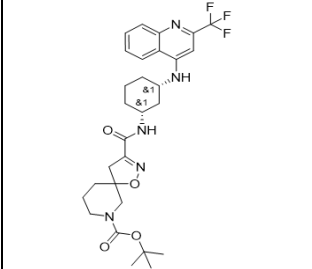
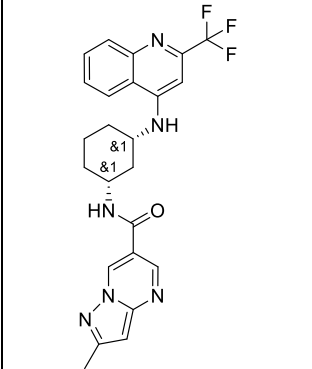
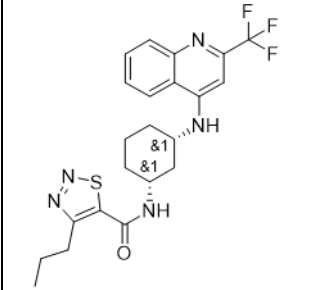
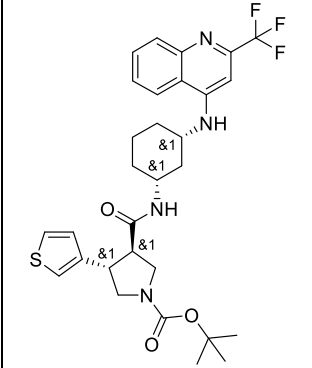
	4-5	0,762	379,427	380,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-6	4,718	468,57	469,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-7	0,820	441,498	442,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-8	0,798	456,513	457,3	$[M+H]^+$	Método 3
	4-9	0,835	456,513	457,3	$[M+H]^+$	Método 3
	4-10	0,820	447,89	448,1	$[M+H]^+$	Método 6

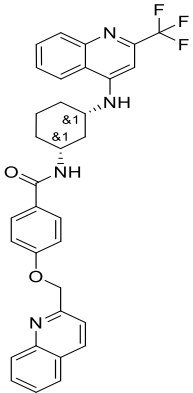
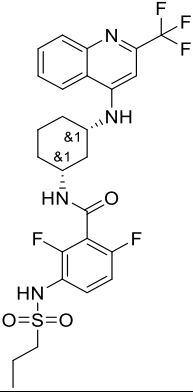
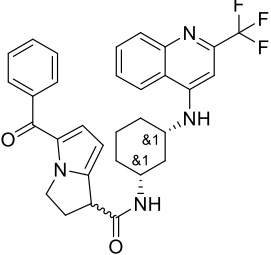
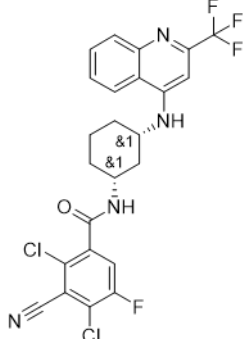
	4-11	0,732	456,513	457,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-12	0,825	441,498	442,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-13	0,839	447,89	448,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-14	0,826	427,471	428,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-15	0,849	441,498	442,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-16	0,773	470,496	471,1	[M+H] ⁺	Método 6

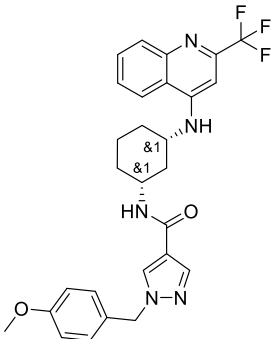
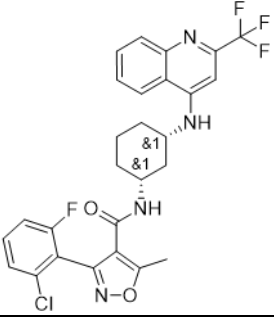
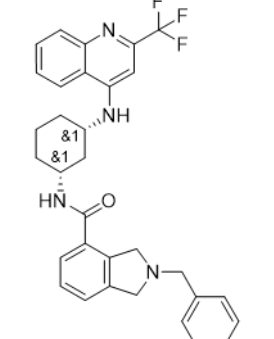
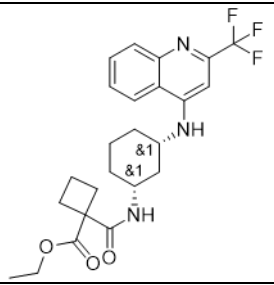
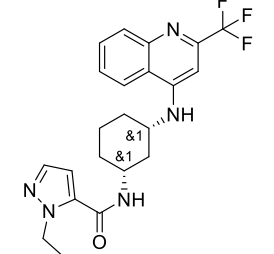
	4-17	0,820	427,471	428,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-18	0,841	441,498	442,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-19	0,820	471,48	472,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-20	0,766	470,496	471,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-21	0,710	511,593	512,2	[M+H] ⁺	Método 6
	4-22	0,738	471,528	472,3	[M+H] ⁺	Método 4

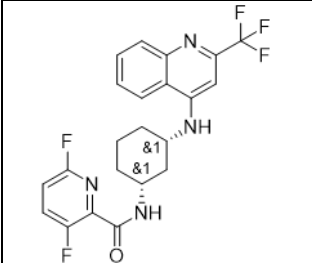
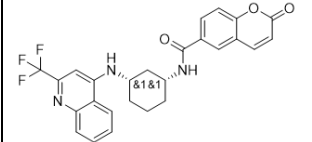
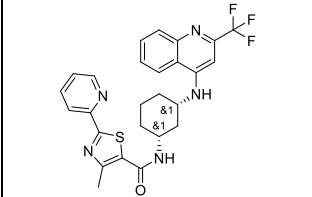
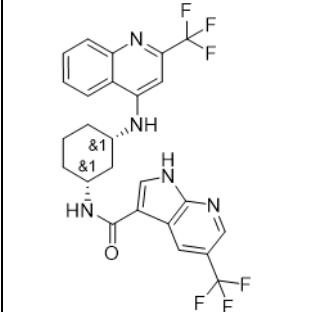
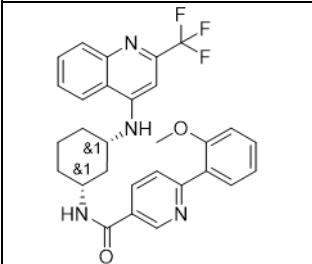
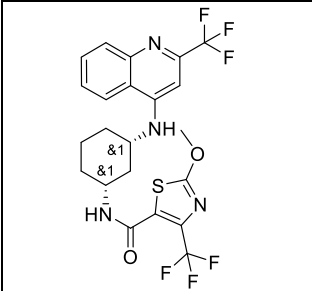
	4-23	0,806	442,486	443,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-24	0,734	442,486	443,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-25	0,770	442,486	443,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-26	0,800	498,55	499,2	[M+H] ⁺	Método 6
	4-27	0,833	457,501	458	[M+H] ⁺	Método 2
	4-28	0,815	455,485	456	[M+H] ⁺	Método 2
	4-29	0,804	455,485	455,9	[M+H] ⁺	Método 2

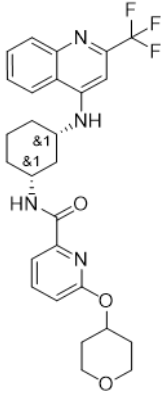
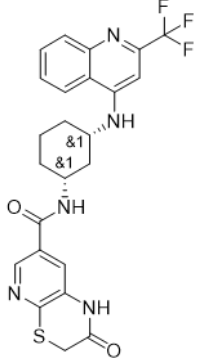
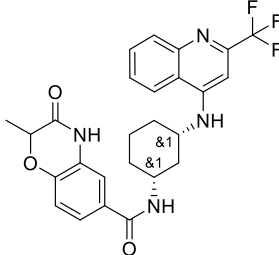
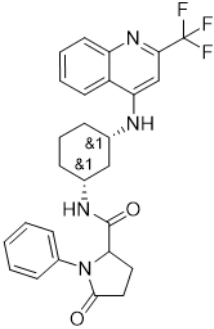
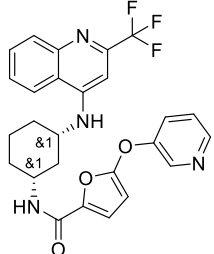
	4-30	0,826	453,469	453,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-31	0,783	512,577	513	[M+H] ⁺	Método 2
	4-32	0,865	511,468	512,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-33	0,743	510,561	511,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-34	0,751	478,479	479,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-35	0,897	540,543	541,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-36	0,890	521,544	522	[M+H] ⁺	Método 2

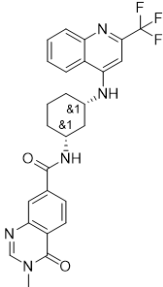
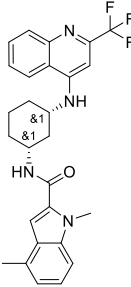
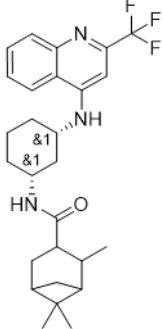
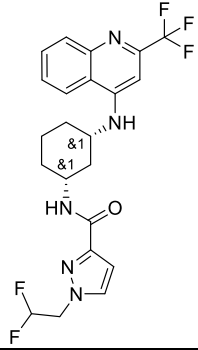
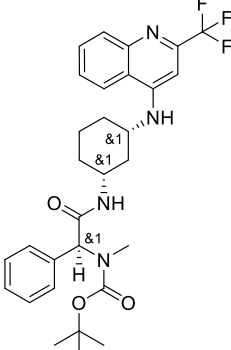
	4-37	0,824	558,605	559,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-38	0,893	575,633	576,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-39	0,815	468,484	468,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-40	0,865	463,52	463,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-41	0,912	588,69	589,1	[M+H] ⁺	Método 2

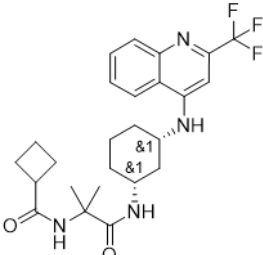
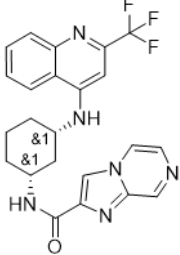
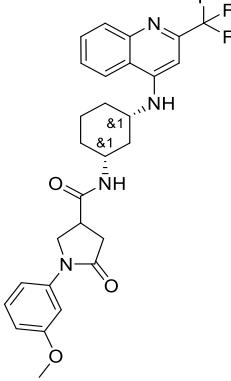
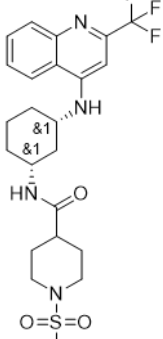
	4-42	0,877	570,616	571,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-43	0,750	570,58	571,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-44	0,882	546,594	547,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-45	0,885	525,33	525,9	$[M+H]^+$	Método 2

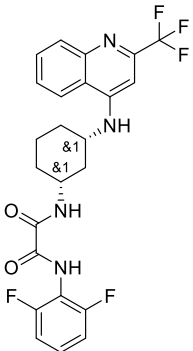
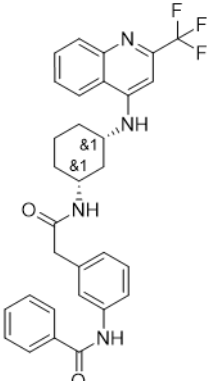
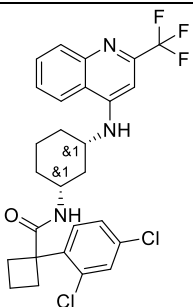
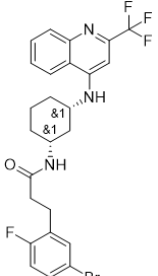
	4-46	0,85	523,56	524	$[M+H]^+$	Método 2
	4-47	0,788	546,95	547	$[M+H]^+$	Método 2
	4-48	0,699	544,622	545,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-49	0,738	463,501	464,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-50	0,718	431,463	432,1	$[M+H]^+$	Método 2

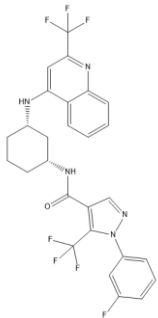
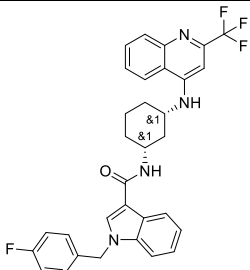
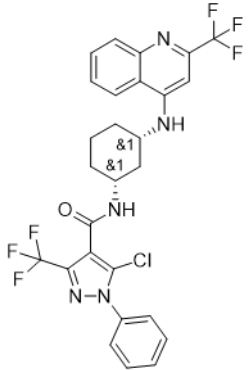
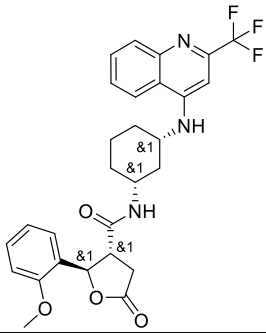
	4-51	0,723	450,413	451	$[M+H]^+$	Método 2
	4-52	0,731	481,475	482,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-53	0,771	511,57	512,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-54	0,863	521,467	521,9	$[M+H]^+$	Método 2
	4-55	0,819	520,556	521	$[M+H]^+$	Método 2
	4-56	0,861	518,48	518,9	$[M+H]^+$	Método 2

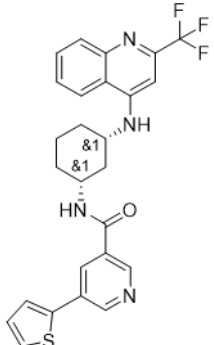
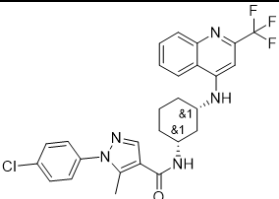
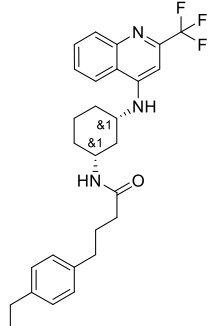
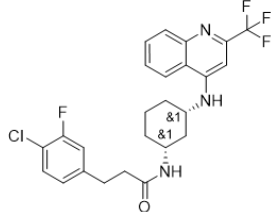
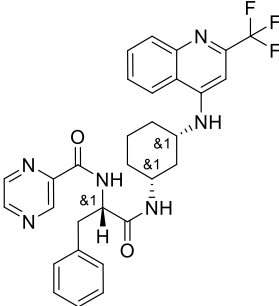
	4-57	0,87	514,549	515	$[M+H]^+$	Método 2
	4-58	0,793	501,53	501,9	$[M+H]^+$	Método 2
	4-59	0,817	498,506	499	$[M+H]^+$	Método 2
	4-60	0,722	496,534	497,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-61	0,727	496,49	497,2	$[M+H]^+$	Método 2

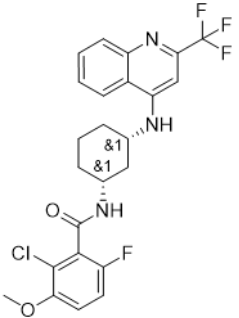
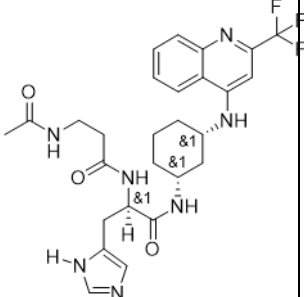
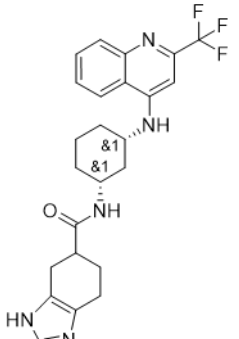
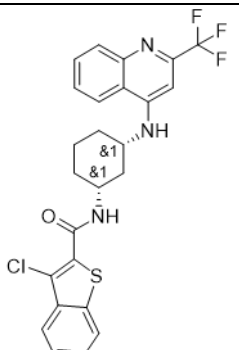
	4-62	0,714	495,506	496,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-63	0,841	480,535	481,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-64	0,933	473,584	474	[M+H] ⁺	Método 2
	4-65	0,812	467,444	467,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-66	0,822	556,63	557,1	[M+H] ⁺	Método 2

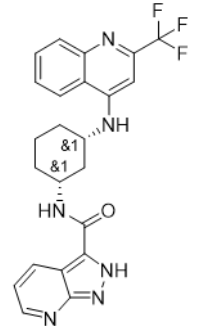
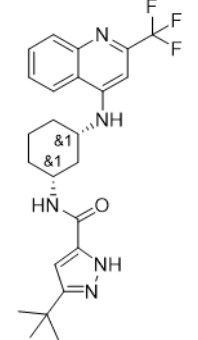
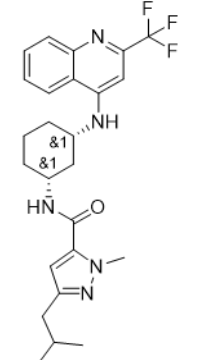
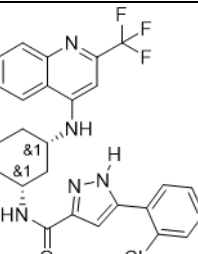
	4-67	0,700	476,544	477,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-68	0,685	454,457	455,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-69	0,832	526,56	527,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-70	0,782	498,57	499	[M+H] ⁺	Método 2

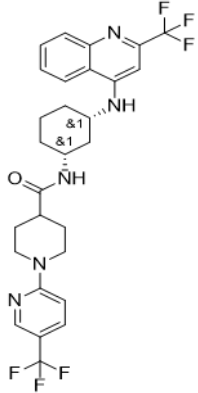
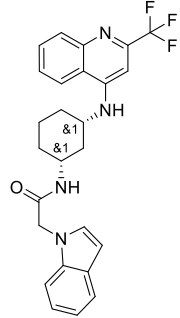
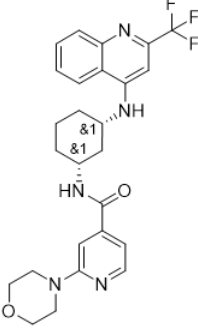
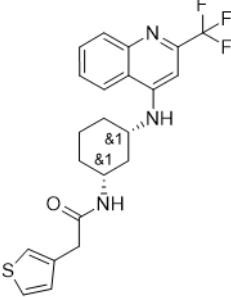
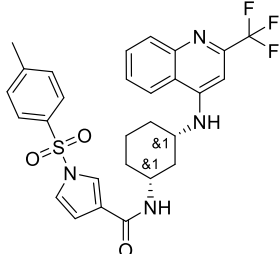
	4-71	0,762	492,45	493,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-72	0,756	546,594	547,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-73	0,868	536,42	537,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-74	0,797	538,385	540,2	$[M+H]^+$	Método 2

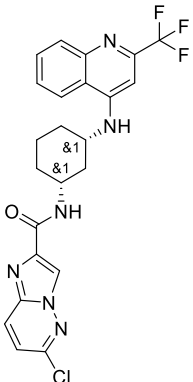
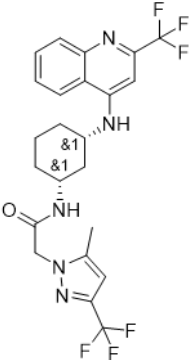
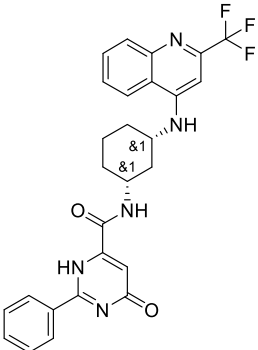
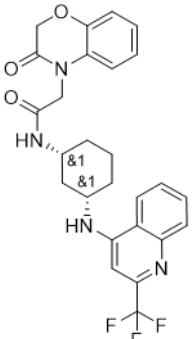
	4-75	0,826	565,496	566,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-76	0,847	560,597	561,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-77	0,854	581,95	582,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-78	0,771	527,544	528,3	$[M+H]^+$	Método 2

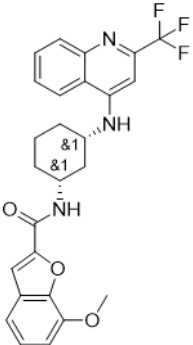
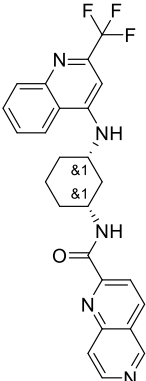
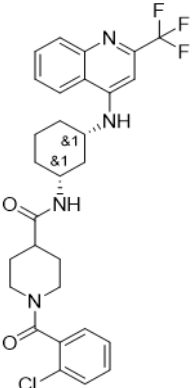
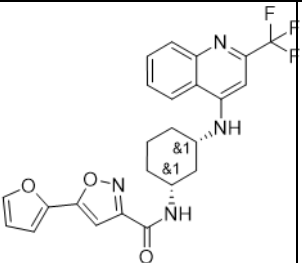
	4-79	0,832	496,55	497,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-80	0,883	527,98	528	[M+H] ⁺	Método 2
	4-81	0,905	483,579	484	[M+H] ⁺	Método 2
	4-82	0,875	493,93	494	[M+H] ⁺	Método 2
	4-83	0,858	562,597	563,2	[M+H] ⁺	Método 2

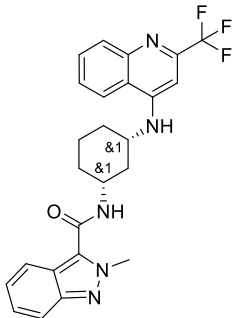
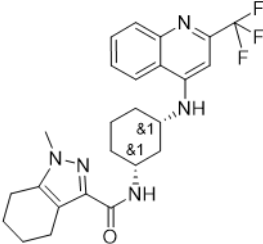
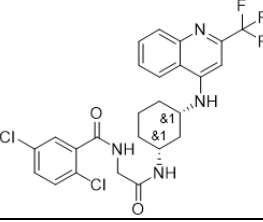
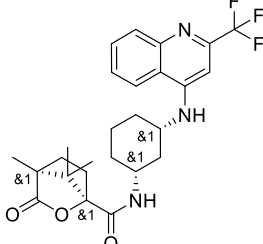
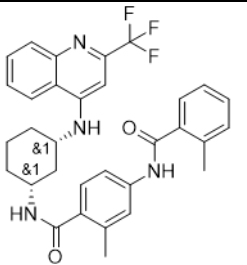
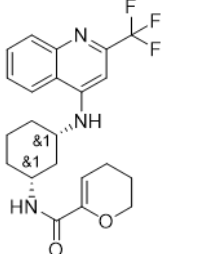
	4-84	0,848	495,9	496,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-85	0,694	559,594	560,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-86	0,717	457,501	458	$[M+H]^+$	Método 2
	4-87	0,944	503,97	503,9	$[M+H]^+$	Método 2

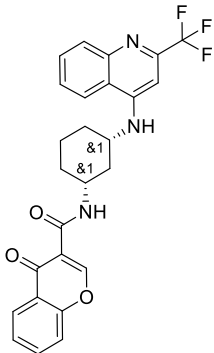
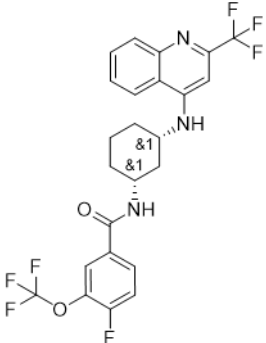
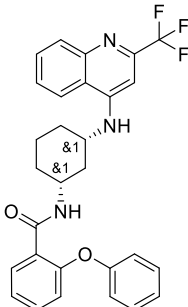
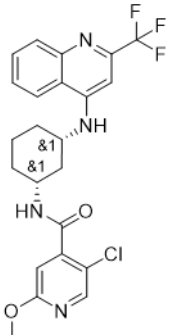
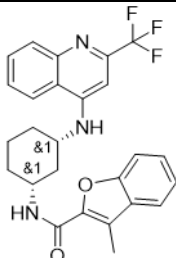
	4-88	0,804	454,457	454,9	$[M+H]^+$	Método 2
	4-89	0,849	459,517	460	$[M+H]^+$	Método 2
	4-90	0,801	473,544	474,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-91	0,796	513,95	514,2	$[M+H]^+$	Método 2

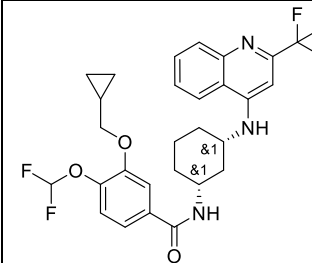
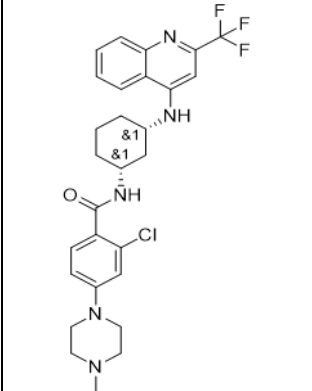
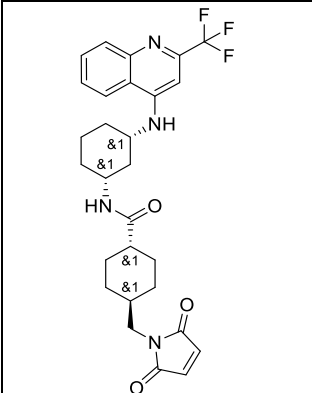
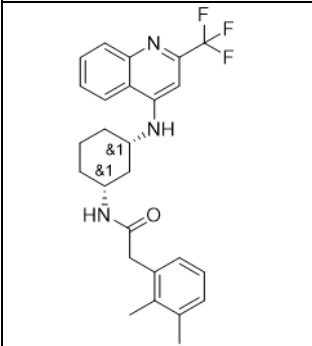
	4-92	0,797	565,564	566,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-93	0,794	466,508	467,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-94	0,652	499,538	500,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-95	0,718	433,49	434,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-96	0,900	556,6	557	[M+H] ⁺	Método 2

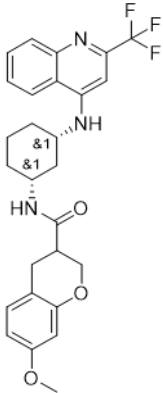
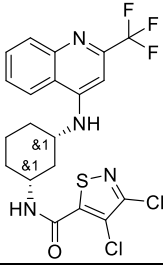
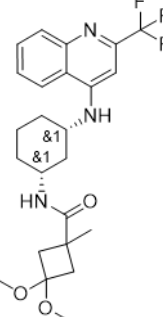
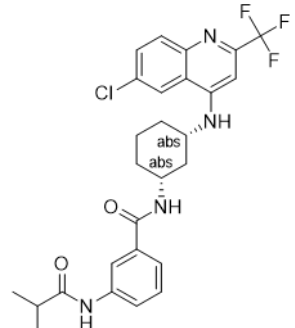
	4-97	0,746	488,9	489,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-98	0,767	499,461	500,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-99	0,755	507,517	508,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-100	0,735	498,506	499,2	[M+H] ⁺	Método 2

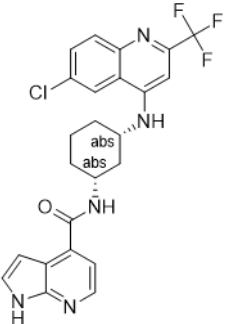
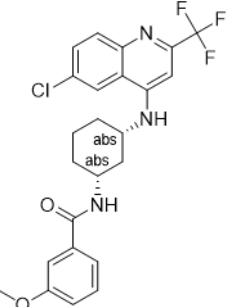
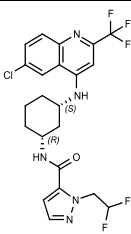
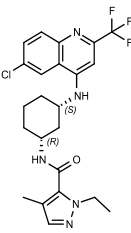
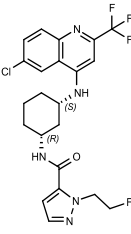
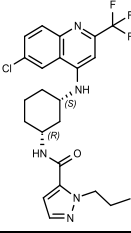
	4-101	0,702	483,491	484,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-102	0,613	465,48	466,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-103	0,668	559,03	559,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-104	0,793	470,452	471,1	[M+H] ⁺	Método 2

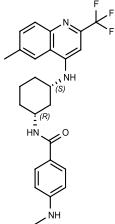
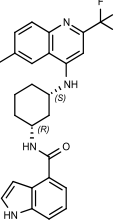
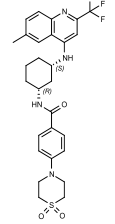
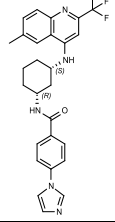
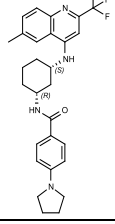
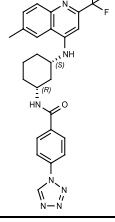
	4-105	0,844	467,496	468	$[M+H]^+$	Método 2
	4-106	0,779	471,528	472,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-107	0,716	539,38	539	$[M+H]^+$	Método 2
	4-108	0,773	489,539	490,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-109	0,878	560,621	561,4	$[M+H]^+$	Método 2
	4-110	0,733	419,448	420,1	$[M+H]^+$	Método 2

	4-111	0,802	481,475	482,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-112	0,908	515,432	516,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-113	0,811	505,541	506,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-114	0,769	478,9	479,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-115	0,846	467,492	468,3	$[M+H]^+$	Método 2

	4-116	0,754	549,542	550,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-117	0,76	546,04	546	[M+H] ⁺	Método 5
	4-118	0,834	528,576	529	[M+H] ⁺	Método 2
	4-119	0,865	455,525	456,4	[M+H] ⁺	Método 2

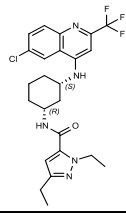
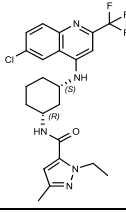
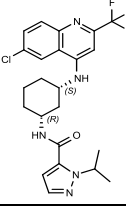
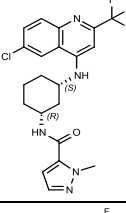
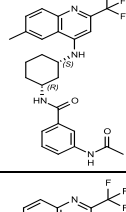
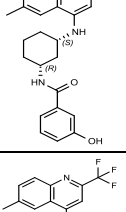
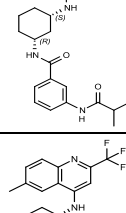
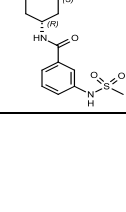
	4-120	0,788	499,534	500,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-121	0,905	489,34	489,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-122	0,801	465,517	466,4	$[M+H]^+$	Método 2
	4-123	9,396	532,99	533,2	$[M+H]^+$	Método 1

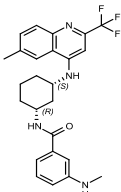
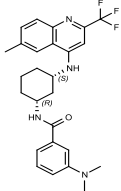
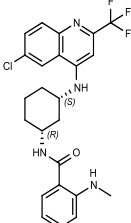
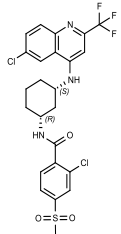
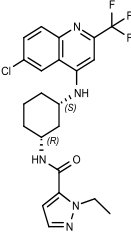
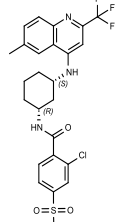
	4-124	8,317	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-125	9,895	477,91	478,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-126	9,759	501,89	502,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-127	9,443	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-128	9,201	483,90	484,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-129	9,959	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1

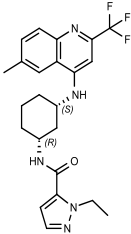
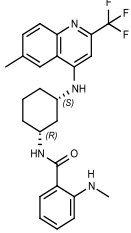
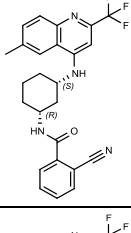
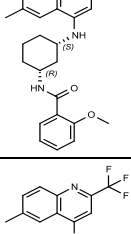
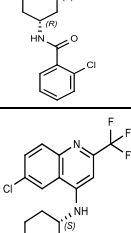
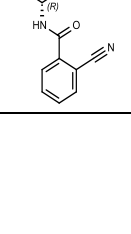
	4-130	7,085	456,51	457,3	$[M+H]^+$	Método 1
	4-131	12,79 2	466,51	467,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-132	6,772	560,64	561,3	$[M+H]^+$	Método 1
	4-133	4,935	493,53	494,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-134	9,020	496,58	497,3	$[M+H]^+$	Método 1
	4-135	7,015	495,51	496,3	$[M+H]^+$	Método 1

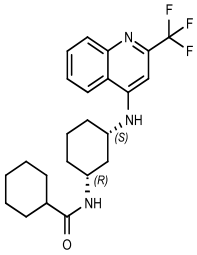
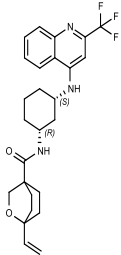
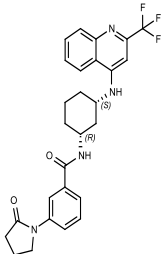
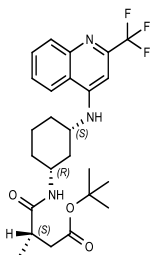
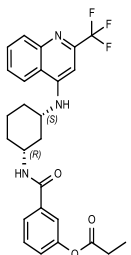
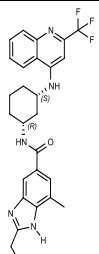
	4-136	10,466	491,94	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-137	7,577	467,50	468,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-138	5,990	468,48	469,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-139	7,303	466,51	467,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-140	6,332	467,50	468,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-141	7,298	496,49	497,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-142	6,076	485,51	486,3	[M+H] ⁺	Método 1

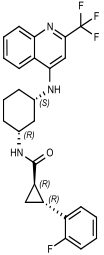
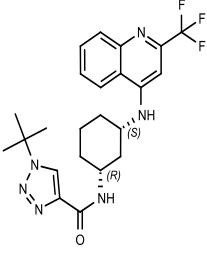
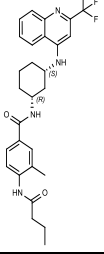
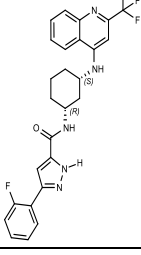
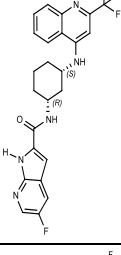
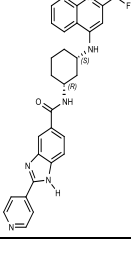
	4-143	8,013	480,54	481,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-144	4,631	467,50	468,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-145	7,617	484,54	485,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-146	11,650	542,00	542,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-147	9,473	477,92	478,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-148	10,958	533,90	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-149	9,798	513,95	514,2	[M+H] ⁺	Método 1

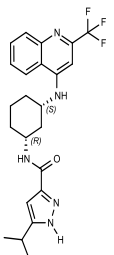
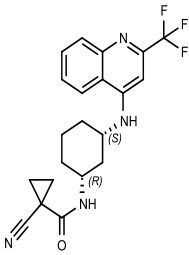
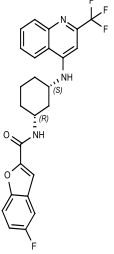
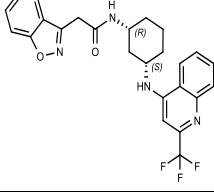
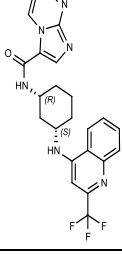
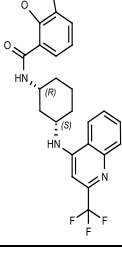
	4-150	10,24 4	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-151	9,599	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-152	10,03 0	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-153	8,080	451,88	452,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-154	6,356	484,52	485,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-155	6,621	443,47	444,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-156	7,506	512,58	513,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-157	6,812	520,57	521,2	[M+H] ⁺	Método 1

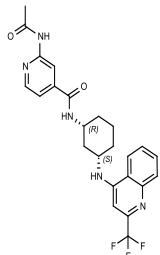
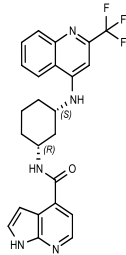
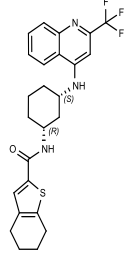
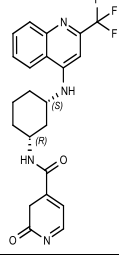
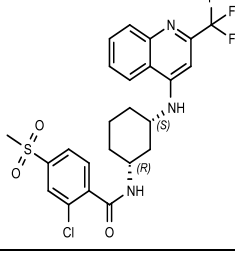
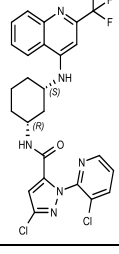
	4-158	6,743	456,51	457,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-159	7,532	470,54	471,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-160	10,88 3	476,93	477,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-161	9,303	560,41	560,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-162	9,412	465,91	466,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-163	7,416	540,00	540,2	[M+H] ⁺	Método 1

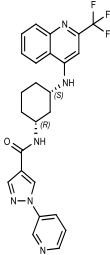
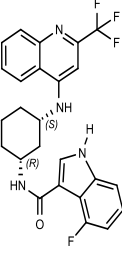
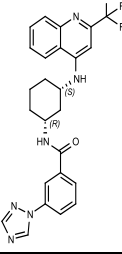
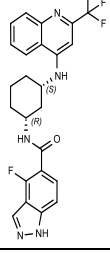
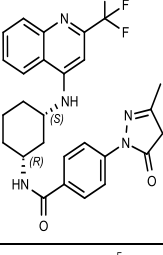
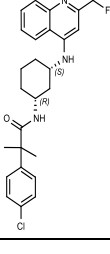
	4-164	7,340	445,49	446,3	$[M+H]^+$	Método 1
	4-165	9,021	456,51	457,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-166	7,319	452,48	453,3	$[M+H]^+$	Método 1
	4-167	8,330	457,50	458,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-168	8,110	461,91	462,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-169	9,292	472,90	473,2	$[M+H]^+$	Método 1

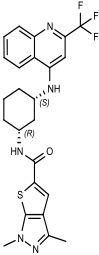
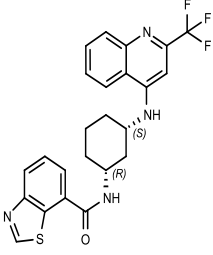
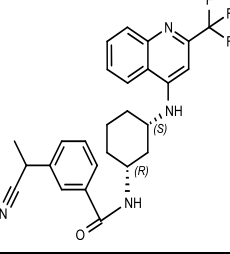
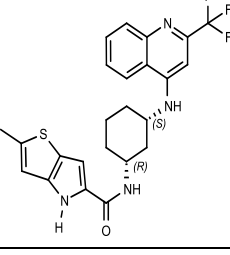
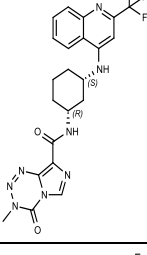
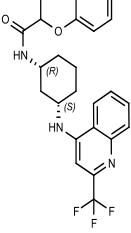
	4-170	0,813	419,483	420,2	$[M+H]^+$	Método 6
	4-171	0,841	473,531	474	$[M+H]^+$	Método 2
	4-172	0,823	496,524	497	$[M+H]^+$	Método 2
	4-173	0,766	479,544	480,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-174	0,764	485,507	486,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-175	0,778	509,577	510	$[M+H]^+$	Método 2

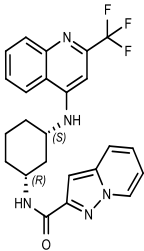
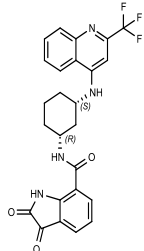
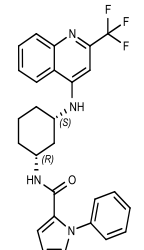
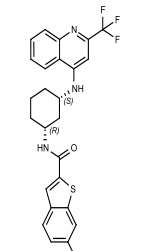
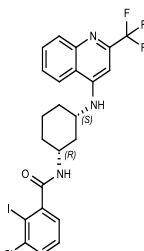
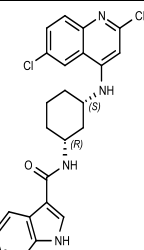
	4-176	0,851	471,500	472,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-177	0,756	460,505	461,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-178	0,744	512,577	513,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-179	0,864	497,498	498	[M+H] ⁺	Método 2
	4-180	0,843	471,460	472	[M+H] ⁺	Método 2
	4-181	0,772	530,555	531	[M+H] ⁺	Método 2

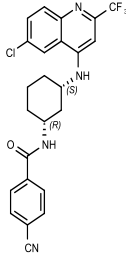
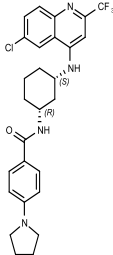
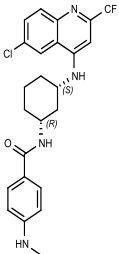
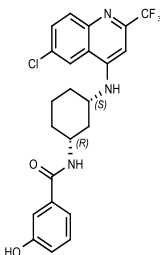
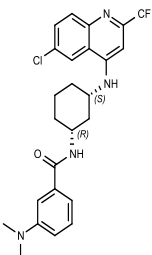
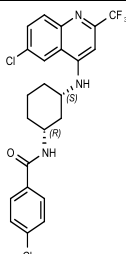
	4-182	0,747	445,490	446,3	$[M+H]^+$	Método 2
	4-183	0,619	402,421	403	$[M+H]^+$	Método 2
	4-184	0,707	471,456	472	$[M+H]^+$	Método 2
	4-185	0,744	468,480	469,1	$[M+H]^+$	Método 2
	4-186	0,693	454,457	455,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-187	0,773	457,453	458,3	$[M+H]^+$	Método 2

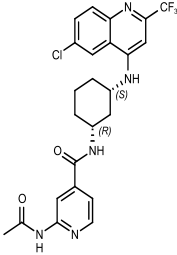
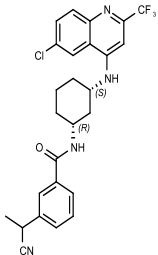
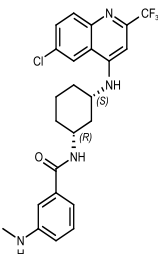
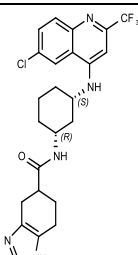
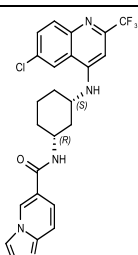
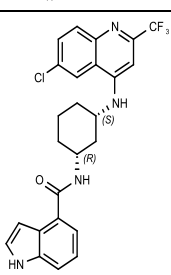
	4-188	0,692	471,484	472,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-189	0,677	453,469	454,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-190	0,902	473,560	474	[M+H] ⁺	Método 2
	4-191	0,657	430,431	431,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-192	0,817	525,970	526,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-193	0,862	549,380	549,3	[M+H] ⁺	Método 2

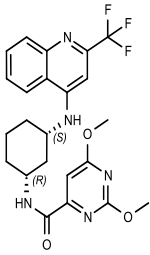
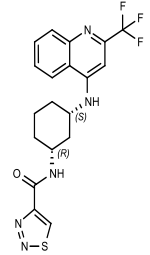
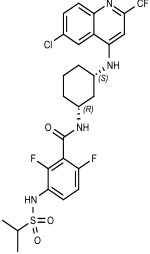
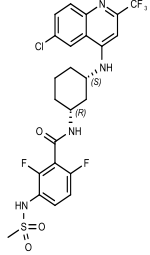
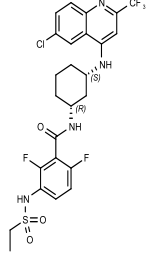
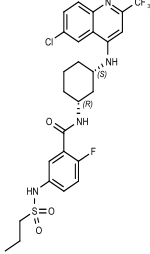
	4-194	0,705	480,495	481,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-195	0,866	470,472	471,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-196	0,82	480,495	481,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-197	0,829	471,460	472	[M+H] ⁺	Método 2
	4-198	0,825	509,533	510	[M+H] ⁺	Método 2
	4-199	0,808	489,970	490,1	[M+H] ⁺	Método 2

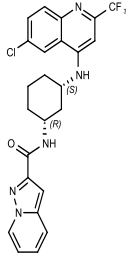
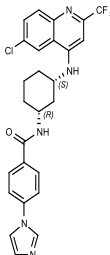
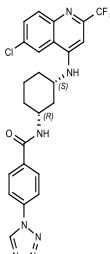
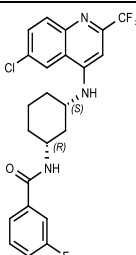
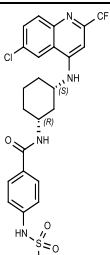
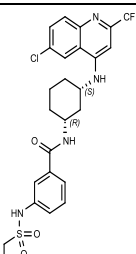
	4-200	0,842	487,550	488,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-201	0,848	470,510	470,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-202	0,852	466,508	467	[M+H] ⁺	Método 2
	4-203	0,869	472,530	472,9	[M+H] ⁺	Método 2
	4-204	0,638	486,459	487,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-205	0,812	487,499	488	[M+H] ⁺	Método 2

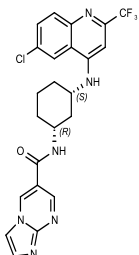
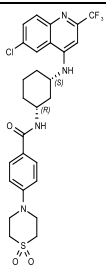
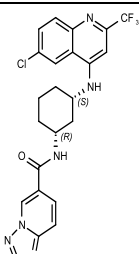
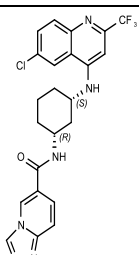
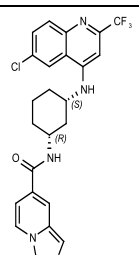
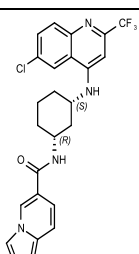
	4-206	0,841	453,469	453,9	$[M+H]^+$	Método 2
	4-207	0,933	482,463	483	$[M+H]^+$	Método 2
	4-208	0,812	478,519	479,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-209	0,843	483,550	484,2	$[M+H]^+$	Método 2
	4-210	0,794	573,780	574	$[M+H]^+$	Método 2
	4-211	9,298	486,92	487,1	$[M+H]^+$	Método 1

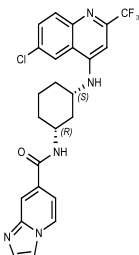
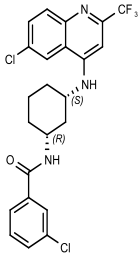
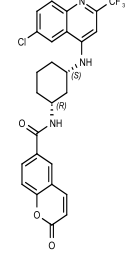
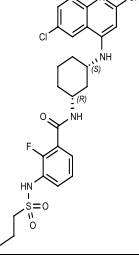
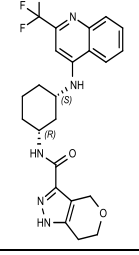
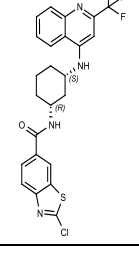
	4-212	9,706	472,90	473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-213	10,82 1	516,99	517,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-214	9,147	476,93	477,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-215	8,614	463,89	464,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-216	9,64	490,96	491,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-217	10,58 2	482,33	482,1	[M+H] ⁺	Método 1

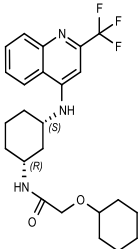
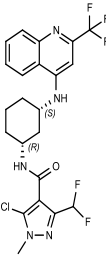
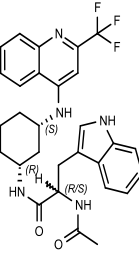
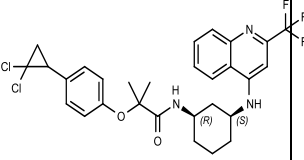
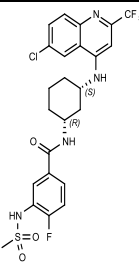
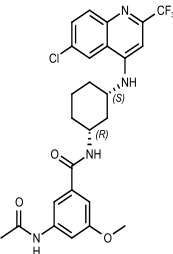
	4-218	8,086	505,93	506,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-219	9,841	500,95	501,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-220	8,886	476,93	477,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-221	6,036	491,94	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-222	10,389	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-223	9,278	486,92	487,2	[M+H] ⁺	Método 1

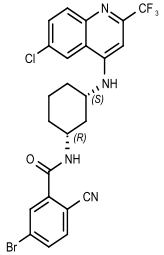
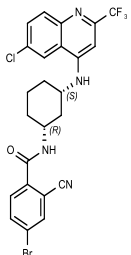
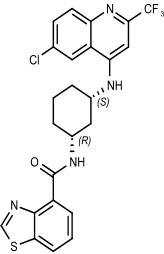
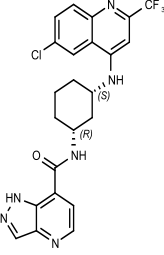
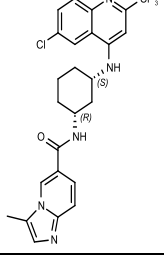
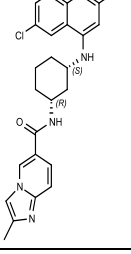
	4-230	0,875	475,472	476,2	$[M+H]^+$	Método 4
	4-231	0,766	421,440	422,1	$[M+H]^+$	Método 6
	4-232	9,588	605,02	605,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-233	8,967	576,97	577,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-234	9,270	590,99	591,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-235	9,879	587,03	587,2	$[M+H]^+$	Método 1

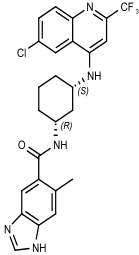
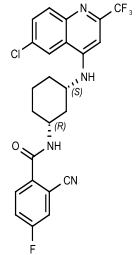
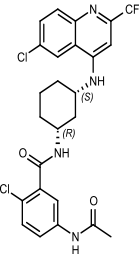
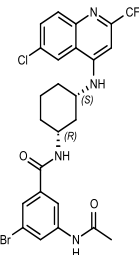
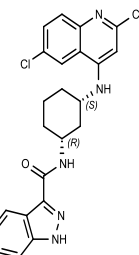
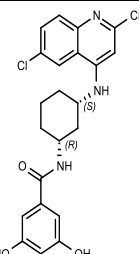
	4-236	9,641	487,91	488,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-237	6,626	513,95	514,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-238	8,026	515,93	516,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-239	10,094	465,88	466,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-240	8,628	540,99	541,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-241	9,044	555,01	555,2	[M+H] ⁺	Método 1

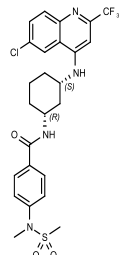
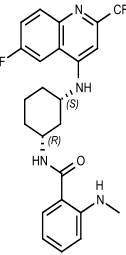
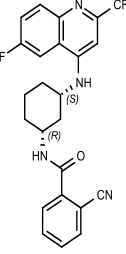
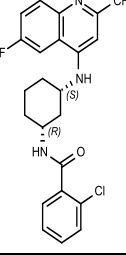
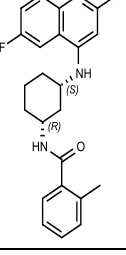
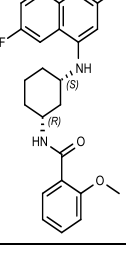
	4-242	6,912	488,90	489,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-243	8,659	581,05	581,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-244	8,089	488,90	489,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-245	7,351	488,90	489,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-246	6,843	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-247	6,983	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1

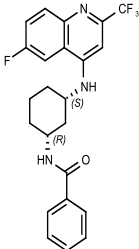
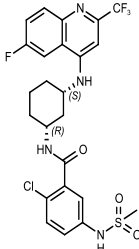
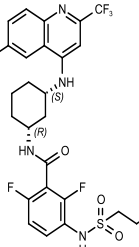
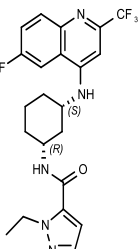
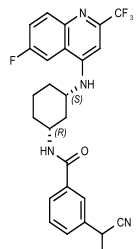
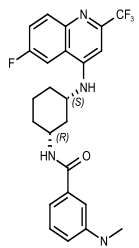
	4-248	6,240	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-249	10,689	482,33	482,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-250	9,273	515,92	516,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-251	9,623	587,03	587,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-252	0,757	459,473	460,1	[M+H] ⁺	Método 6
	4-253	0,876	504,960	505,2	[M+H] ⁺	Método 8

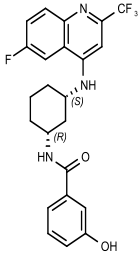
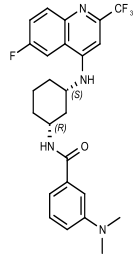
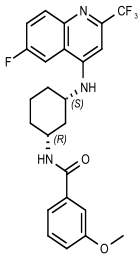
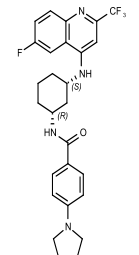
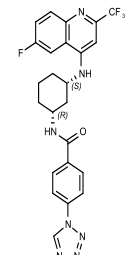
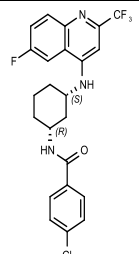
	4-254	0,899	449,518	450,2	[M+H] ⁺	Método 4
	4-255	0,860	501,890	502,1	[M+H] ⁺	Método 4
	4-256	0,824	537,587	538,2	[M+H] ⁺	Método 4
	4-257	0,979	580,470	579,1 7	[M+H] ⁺	Método 4
	4-258	8,809	558,98	559,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-259	8,604	534,96	535,2	[M+H] ⁺	Método 1

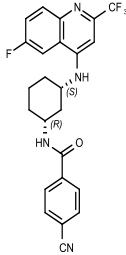
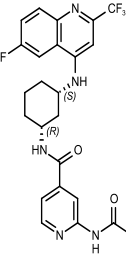
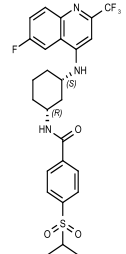
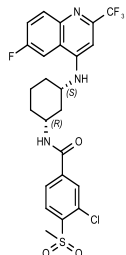
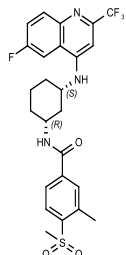
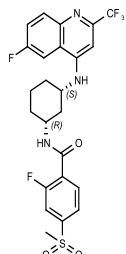
	4-260	10,35 7	551,79	551,1, 553,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-261	10,25 1	551,79	551,1, 553,0	[M+H] ⁺	Método 1
	4-262	10,95 3	504,96	505,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-263	8,061	488,90	489,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-264	6,518	501,94	502,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-265	6,403	501,94	502,2	[M+H] ⁺	Método 1

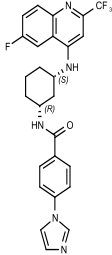
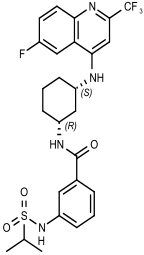
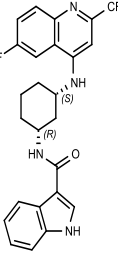
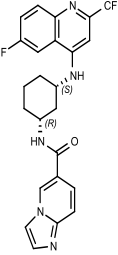
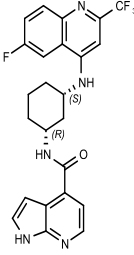
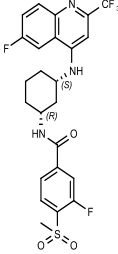
	4-266	6,454	501,94	502,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-267	9,622	490,89	491,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-268	8,839	539,38	539,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-269	9,557	583,83	583,1, 585,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-270	9,737	487,91	488,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-271	13,42 6	479,88	480,2	[M+H] ⁺	Método 1

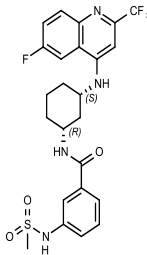
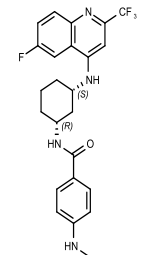
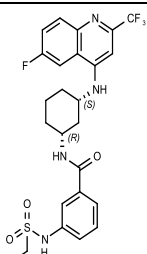
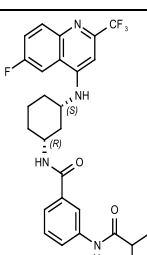
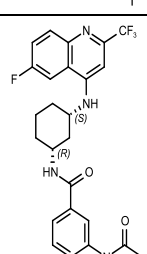
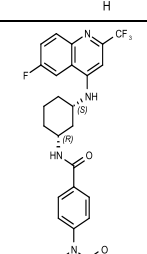
	4-272	9,158	555,01	555,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-273	10,200	460,48	461,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-274	8,603	456,44	457,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-275	9,269	466,42	467,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-276	9,625	445,46	446,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-277	9,538	461,46	462,2	[M+H] ⁺	Método 1

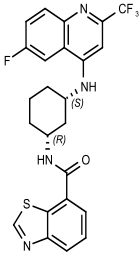
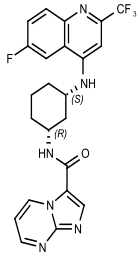
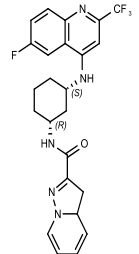
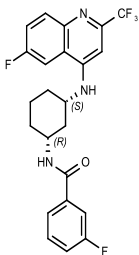
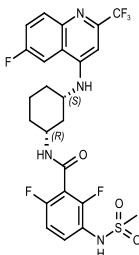
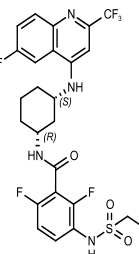
	4-278	4,924	431,43	432,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-279	8,618	558,98	559,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-280	6,773	588,57	589,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-281	8,683	449,45	450,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-282	9,176	484,50	485,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-283	8,06	460,48	461,2	$[M+H]^+$	Método 1

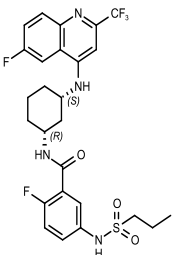
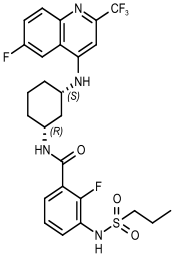
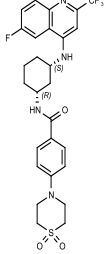
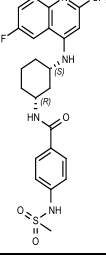
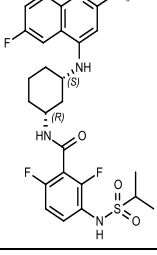
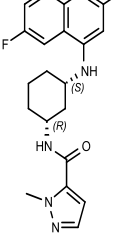
	4-284	7,905	447,43	448,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-285	8,839	474,50	475,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-286	9,196	461,46	462,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-287	10,16	500,54	501,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-288	8,239	499,47	500,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-289	9,923	465,88	466,2	$[M+H]^+$	Método 1

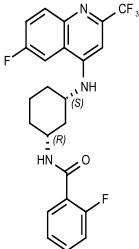
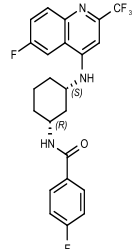
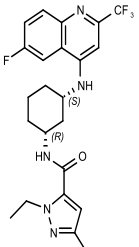
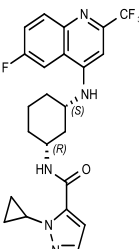
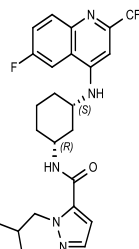
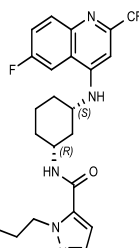
	4-290	9,006	456,44	457,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-291	7,339	489,47	490,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-292	8,962	537,57	538,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-293	8,903	543,96	544,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-294	8,593	523,55	524,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-295	8,324	527,51	528,2	[M+H] ⁺	Método 1

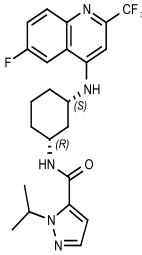
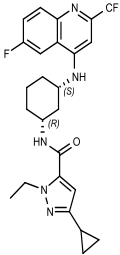
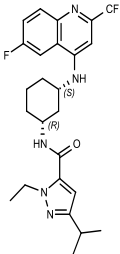
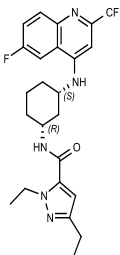
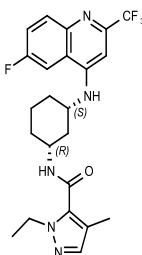
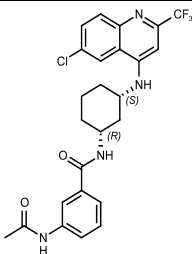
	4-296	5,968	497,50	498,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-297	8,723	552,59	554,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-298	8,597	470,47	471,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-299	5,724	471,46	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-300	8,561	471,46	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-301	8,563	527,51	528,2	[M+H] ⁺	Método 1

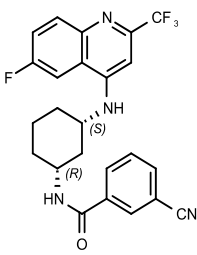
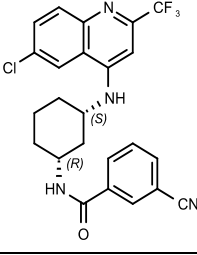
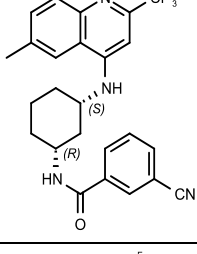
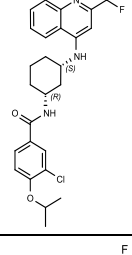
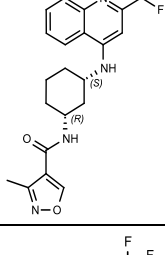
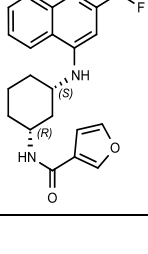
	4-302	8,048	524,53	525,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-303	8,43	460,48	461,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-304	8,363	538,56	539,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-305	8,725	516,54	517,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-306	7,594	488,49	489,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-307	8,91	538,56	539,2	[M+H] ⁺	Método 1

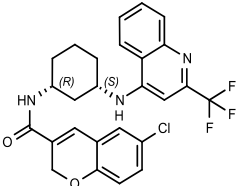
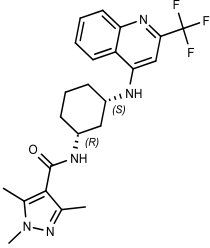
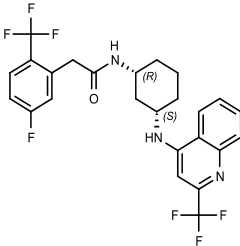
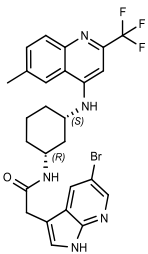
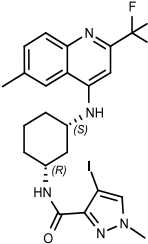
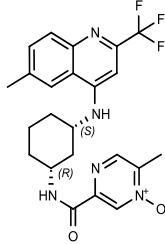
	4-308	8,91	488,50	489,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-309	7,245	472,45	473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-310	8,886	473,48	474,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-311	9,412	449,43	450,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-312	8,298	560,52	561,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-313	8,613	574,54	575,2	[M+H] ⁺	Método 1

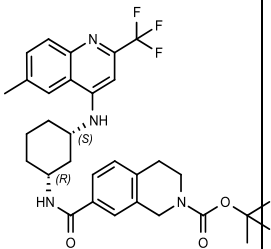
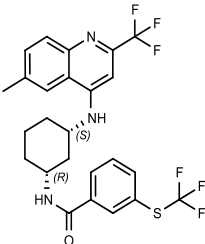
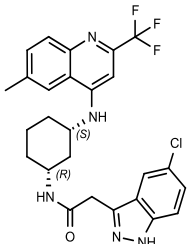
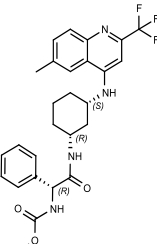
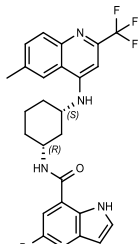
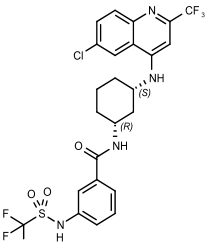
	4-314	9,223	570,58	571,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-315	8,988	570,58	571,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-316	7,982	564,60	565,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-317	7,956	524,53	525,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-318	8,361	588,57	589,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-319	8,035	435,43	436,2	[M+H] ⁺	Método 1

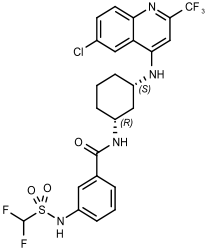
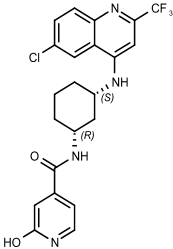
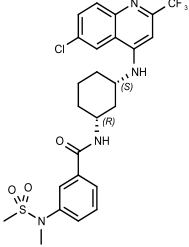
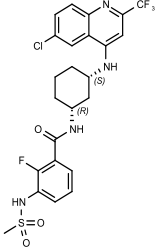
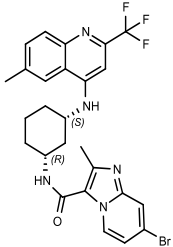
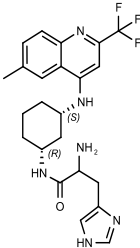
	4-320	9,385	449,43	450,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-321	11,58 8	449,43	450,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-322	8,877	463,48	464,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-323	8,687	461,46	462,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-324	9,782	477,51	478,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-325	9,241	463,48	464,2	[M+H] ⁺	Método 1

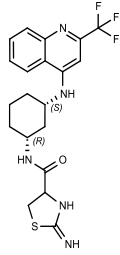
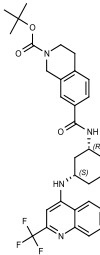
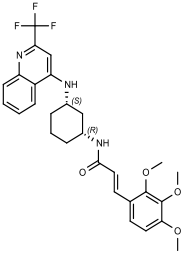
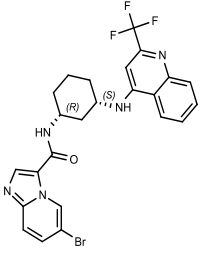
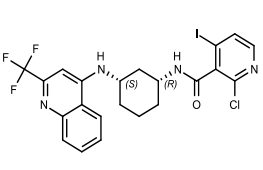
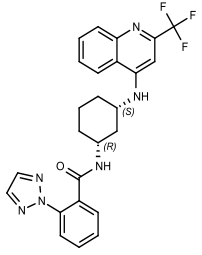
	4-326	9,309	463,48	464,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-327	9,733	489,52	490,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-328	10,186	491,53	492,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-329	9,525	477,51	478,8	[M+H] ⁺	Método 1
	4-330	8,679	463,48	464,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-331	8,339	504,94	505,2	[M+H] ⁺	Método 1

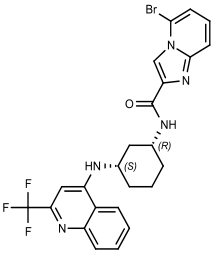
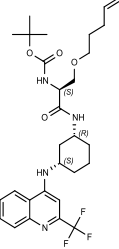
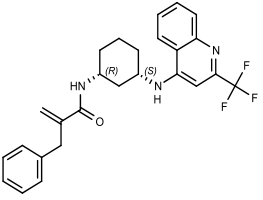
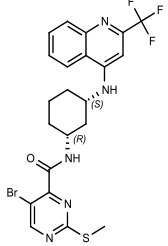
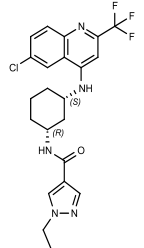
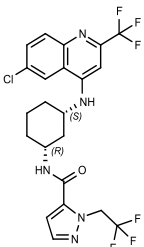
	4-332	9,097	456,45	457,8	[M+H] ⁺	Método 1
	4-333	9,84	472,9	473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-334	7,896	452,48	453,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-335	0,87	505,97	506,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-336	0,764	418,42	419,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-337	0,812	403,41	404,1	[M+H] ⁺	Método 2

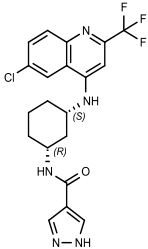
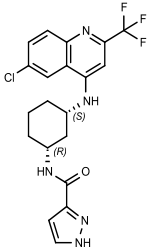
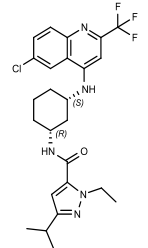
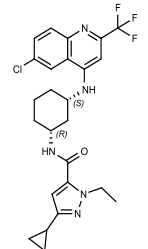
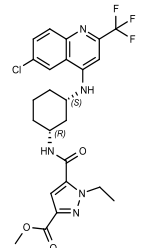
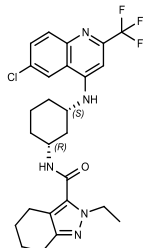
	4-338	0,907	501,93	502,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-339	0,76	445,49	446,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-340	0,881	513,46	514,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-341	0,777	560,42	560	[M+H] ⁺	Método 2
	4-342	0,771	557,36	558	[M+H] ⁺	Método 2
	4-343	0,784	459,47	460,1	[M+H] ⁺	Método 2

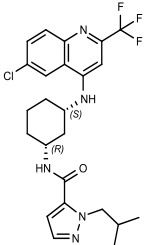
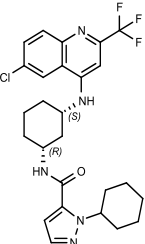
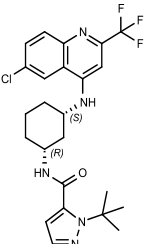
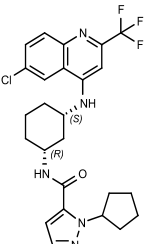
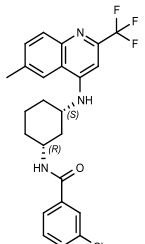
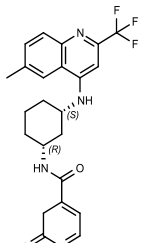
	4-344	0,843	582,67	583,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-345	0,856	527,53	528	[M+H] ⁺	Método 2
	4-346	0,827	515,97	516,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-347	0,81	514,55	515,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-348	0,898	545,4	545,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-349	10,15	594,96	595,1	[M+H] ⁺	Método 1

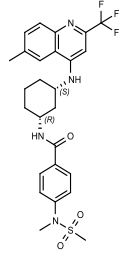
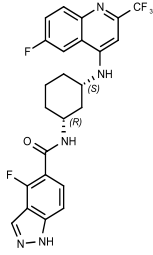
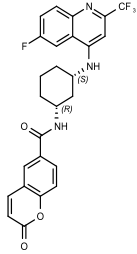
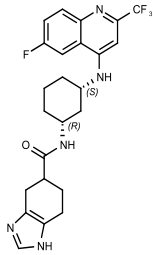
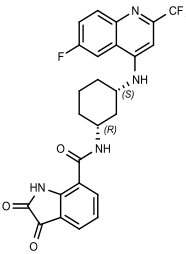
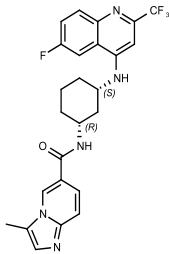
	4-350	9,509	576,97	577,1	$[M+H]^+$	Método 1
	4-351	7,06	464,87	465,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-352	9,249	555,01	555,2	$[M+H]^+$	Método 1
	4-353	8,814	558,98	559,1	$[M+H]^+$	Método 1
	4-354	0,822	560,42	562	$[M+H]^+$	Método 2
	4-355	0,676	460,51	461	$[M+H]^+$	Método 2

	4-356	0,873	437,49	438,2	[M+H] ⁺	Método 5
	4-357	0,875	568,64	569,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-358	0,829	529,56	530,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-359	0,796	532,37	532,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-360	0,788	574,77	575,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-361	0,824	480,5	481,3	[M+H] ⁺	Método 2

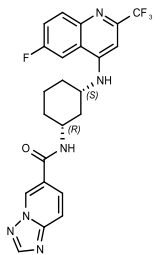
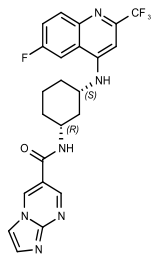
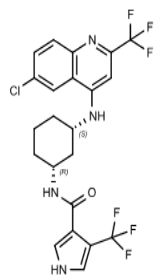
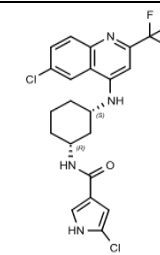
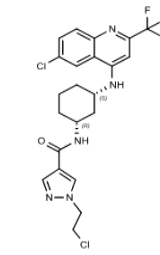
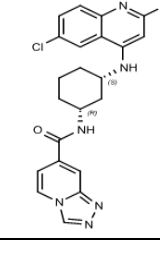
	4-362	0,664	532,37	532	[M+H] ⁺	Método 2
	4-363	0,743	564,65	565,2	[M+H] ⁺	Método 2
	4-364	0,693	453,51	454	[M+H] ⁺	Método 2
	4-365	0,695	540,4	540	[M+H] ⁺	Método 2
	4-366	8,168	465,91	466,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-367	10,196	519,88	520,2	[M+H] ⁺	Método 1

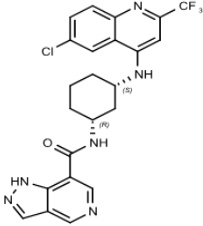
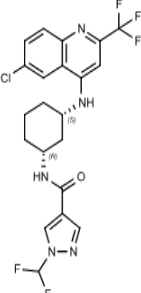
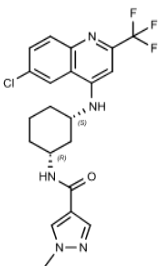
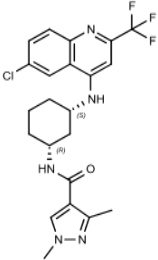
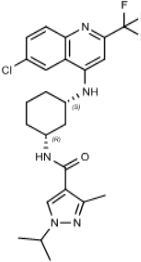
	4-368	7,305	437,85	438,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-369	7,891	437,85	438,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-370	10,86 6	507,99	508,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-371	10,41 5	505,97	506,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-372	9,886	523,94	524,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-373	11,08 0	520	520,2	[M+H] ⁺	Método 1

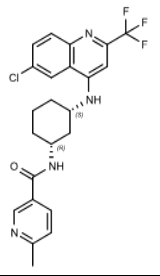
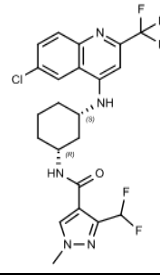
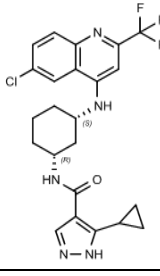
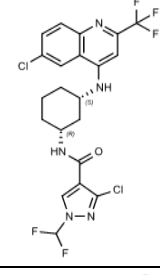
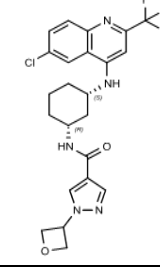
	4-374	10,48 1	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-375	11,37 2	520	520,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-376	10,22 7	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-377	11,00 9	505,97	506,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-378	8,925	461,91	462,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-379	5,260	444,46	445,3	[M+H] ⁺	Método 1

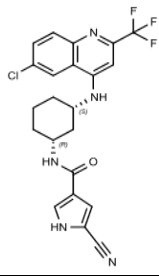
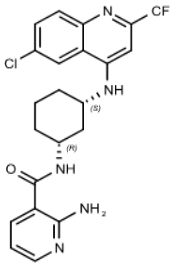
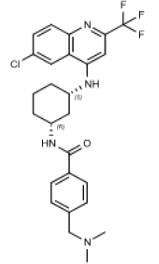
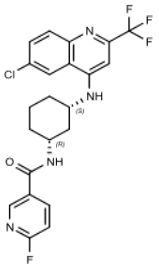
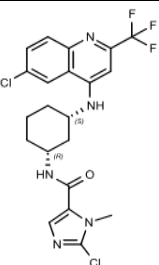
	4-380	7,266	534,6	535,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-381	8,256	489,45	490,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-382	8,571	499,47	500,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-383	8,559	475,49	476,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-384	8,558	500,45	501,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-385	5,886	485,49	486,2	[M+H] ⁺	Método 1

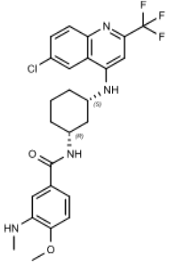
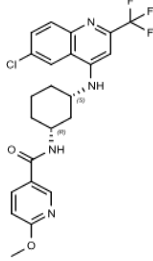
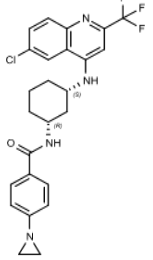
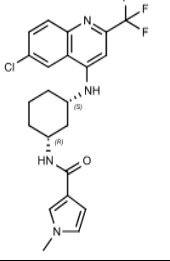
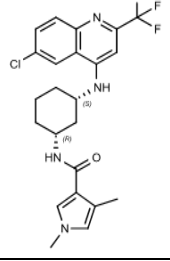
	4-386	5,812	485,49	486,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-387	5,605	471,46	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-388	6,272	471,46	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-389	6,154	471,46	472,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-390	6,671	448,42	449,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-391	7,366	472,45	473,2	[M+H] ⁺	Método 1

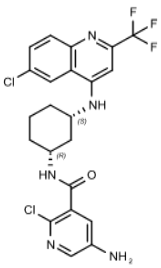
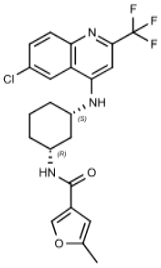
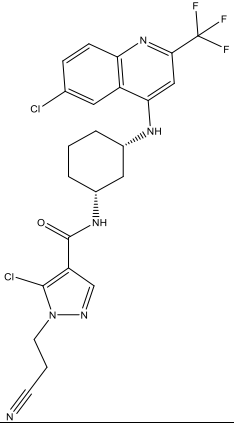
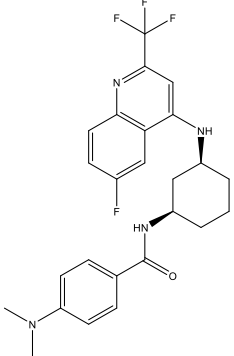
	4-392	7,366	472,45	473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-393	6,204	472,45	473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-394	9,290	504,86	505,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-395	8,740	471,31	471,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-396	8,589	500,35	500,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-397	7,469	488,9	489,2, 245,2	[M+H] ⁺	Método 1

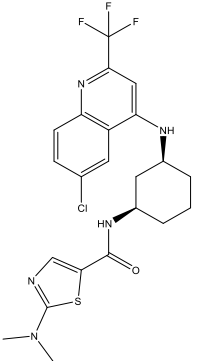
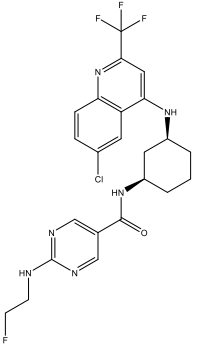
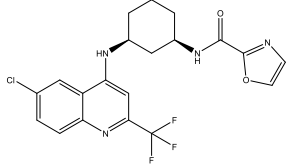
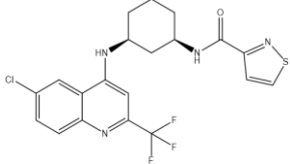
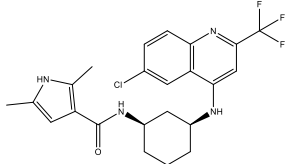
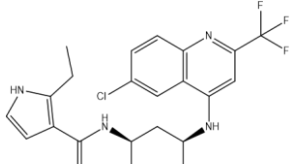
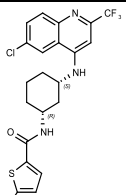
	4-398	6,429	488,9	489,2, 245,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-399	9,295	487,86	488,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-400	7,739	451,88	452,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-401	7,981	465,91	466,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-402	9,045	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1

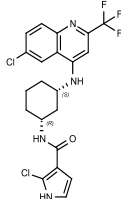
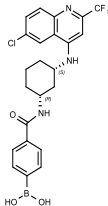
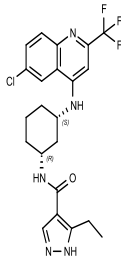
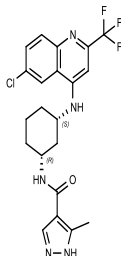
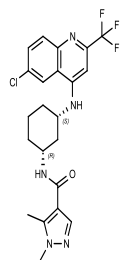
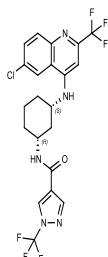
	4-403	7,345	462,9	463,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-404	9,123	501,89	502,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-405	8,418	477,92	478,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-406	9,897	522,3	522,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-407	7,717	493,92	494,2	[M+H] ⁺	Método 1

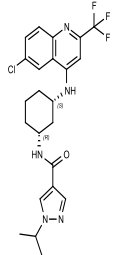
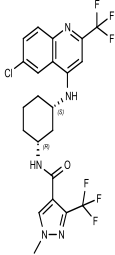
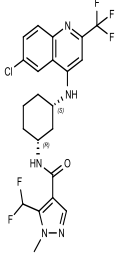
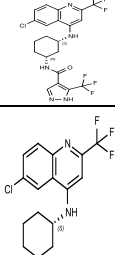
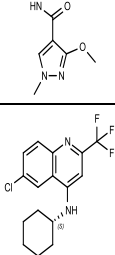
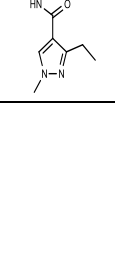
	4-408	8,455	461,87	462,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-409	6,460	463,89	464,2, 232,7	[M+H] ⁺	Método 1
	4-410	5,896	504,98	505,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-411	9,245	466,86	467,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-412	9,057	486,32	486,2	[M+H] ⁺	Método 1

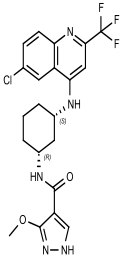
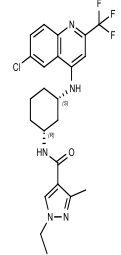
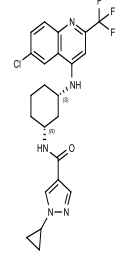
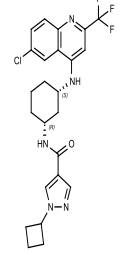
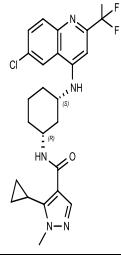
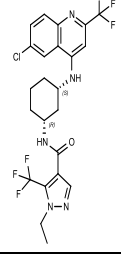
	4-413	0,539	506,95	507,3	[M+H] ⁺	Método 2
	4-414	0,731	478,9	479	[M+H] ⁺	Método 2
	4-415	0,882	488,94	489,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-416	8,533	450,89	451,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-417	9,279	464,92	465,2	[M+H] ⁺	Método 1

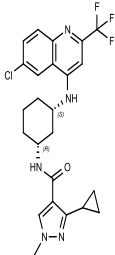
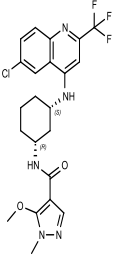
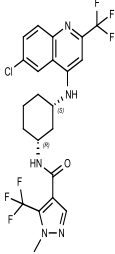
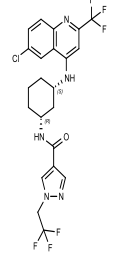
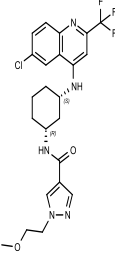
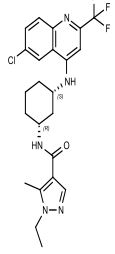
	4-418	0,506	498,33	498,1	[M+H] ⁺	Método 2
	4-419	9,408	451,87	452,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-420	0,551	525,36	525	[M+H] ⁺	Método 2
	4-421	9,307	474,504	475,2	[M+H] ⁺	Método 1

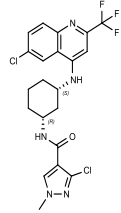
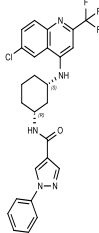
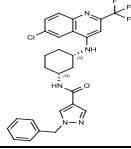
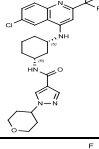
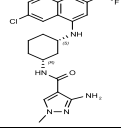
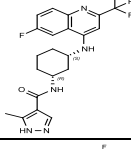
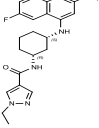
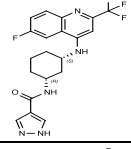
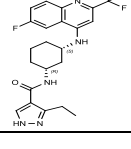
	4-422	8,614	497,97	498,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-423	8,489	510,92	511,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-424	8,608	438,84	439,2, 440,1, 441,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-425	9,673	454,9	455,2, 456,1, 457,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-426	8,929	464,92	465,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-427	9,113	464,92	465,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-428	10,11 6	467,94	468,1, 469,4, 470,1	[M+H] ⁺	Método 1

	4-429	8,738	471,31	471,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-430	8,19	491,7	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-431	8,26	465,91	466,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-432	7,74	451,88	452,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-433	8,34	465,91	466,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-434	9,91	505,85	506,2	[M+H] ⁺	Método 1

	4-435	8,83	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-436	9,59	519,88	520,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-437	10,03	501,89	502,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-438	9,00	505,85	506,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-439	8,93	481,9	482,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-440	8,74	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1

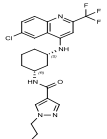
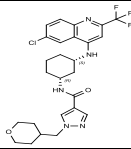
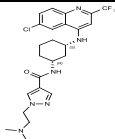
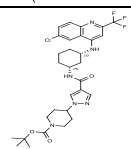
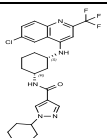
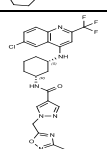
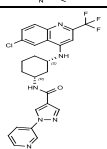
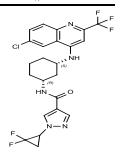
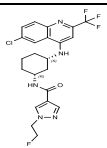
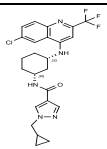
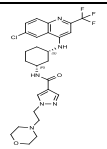
	4-441	8,33	467,88	468,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-442	8,68	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-443	8,65	477,92	478,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-444	9,25	491,94	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-445	8,52	491,94	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-446	9,91	533,9	534,2	[M+H] ⁺	Método 1

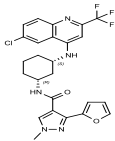
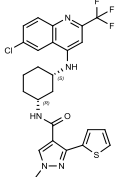
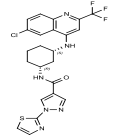
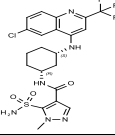
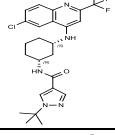
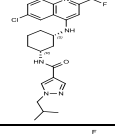
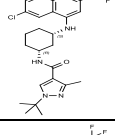
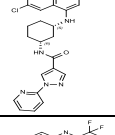
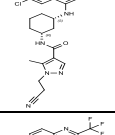
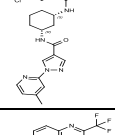
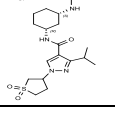
	4-447	8,85	491,94	492,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-448	8,33	481,9	482,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-449	9,43	519,88	520,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-450	9,01	519,88	520,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-451	7,96	495,93	496,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-452	6,73	479,93	480	[M+H] ⁺	Método 1

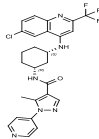
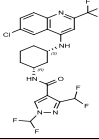
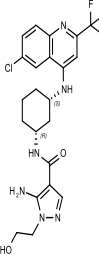
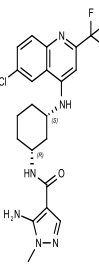
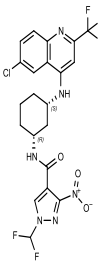
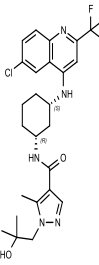
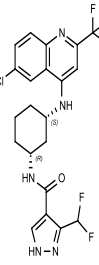
	4-453	9,00	486,32	486,1	[M+H] ⁺	Método 1
	4-454	9,90	513,95	514,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-455	9,45	527,98	528,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-456	8,10	521,97	522,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-457	7,45	466,89	467,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-458	6,90	435,427	436,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-459	7,41	449,454	450,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-460	6,57	421,4	422,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-461	7,36	449,454	450,2	[M+H] ⁺	Método 1

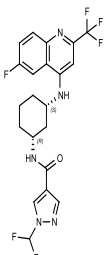
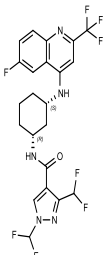
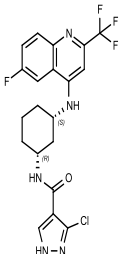
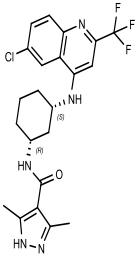
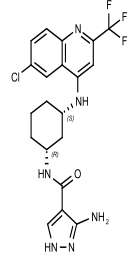
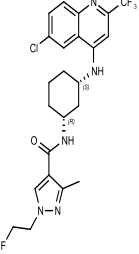
	4-462	7,72	463,481	464,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-463	7,23	449,454	450,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-464	9,36	533,9	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-465	8,52	501,89	502,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-466	8,86	483,9	484,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-467	7,08	481,9	482,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-468	8,47	495,93	496,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-469	7,09	514,94	515,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-470	8,00	556	556,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-471	9,50	527,98	528,2	[M+H] ⁺	Método 1

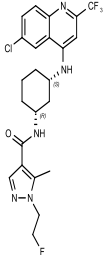
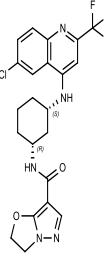
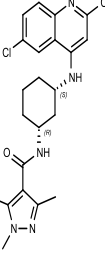
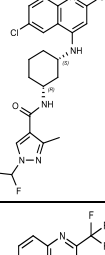
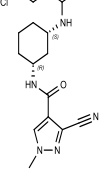
	4-472	9,47	505,97	506,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-473	8,86	515,91	516,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-474	10,23	559,94	560,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-475	9,49	533,9	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-476	8,97	515,91	516,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-477	9,71	559,94	560,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-478	0,58	476,89	477	[M+H] ⁺	Método 13
	4-479	9,10	533,9	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-480	6,34	528,96	529,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-481	9,19	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-482	9,45	505,97	506,3	[M+H] ⁺	Método 1

	4-483	8,70	479,93	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-484	8,17	536	536,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-485	5,96	508,97	509,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-486	9,94	621,1	621,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-487	9,92	520	520,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-488	8,25	533,94	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-489	8,30	514,94	515,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-490	8,89	513,9	514,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-491	8,16	483,9	484,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-492	8,87	491,94	492,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-493	5,90	551,01	551,3	[M+H] ⁺	Método 1

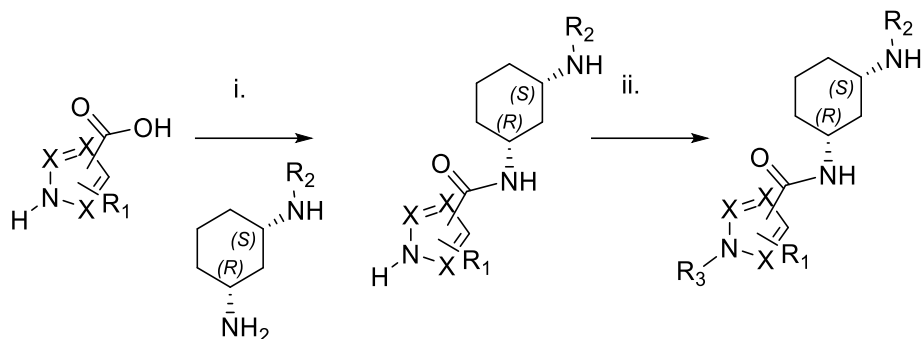
	4-494	9,04	517,94	518,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-495	9,63	534	534,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-496	9,51	520,96	521,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-497	8,71	530,95	531,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-498	9,28	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-499	9,27	493,96	494,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-500	9,72	507,99	508,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-501	9,55	514,94	515,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-502	8,40	504,94	505,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-503	10,02	528,96	529,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-504	9,48	598,08	598,3	[M+H] ⁺	Método 1

	4-505	7,77	528,96	529,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-506	10,02	537,87	538,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-507	7,17	496,92	497,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-508	7,64	466,89	467,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-509	9,62	532,86	533,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-510	8,12	523,99	524,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-511	8,52	487,86	488,2	[M+H] ⁺	Método 1

	4-512	8,19	471,407	472,3	[M+H] ⁺	Método 1
	4-513	9,36	521,415	522,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-514	7,54	455,84	456,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-515	0,44	465,91	466,1	[M+H] ⁺	Método 14
	4-516	0,43	452,87	453,2	[M+H] ⁺	Método 14
	4-517	8,48	497,92	498,2, 499,2, 500,2	[M+H] ⁺	Método 1

	4-518	8,70	497,92	498,2, 499,2, 500,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-519	7,76	479,89	480,2	[M+H] ⁺	Método 1
	4-520	8,11	479,93	479,9	[M+H] ⁺	Método 1
	4-521	10,69	501,89	502,8	[M+H] ⁺	Método 1
	4-522	0,644	476,89	477,1	[M+H] ⁺	Método 15

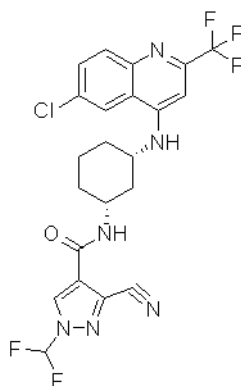
Esquema 5



Reactivos: i. condiciones de acoplamiento descritas en los esquemas 3 o 4;
ii. R₃X, X es un halógeno, mesil tosil o cualquier otro grupo activador

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 21



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-ciano-1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

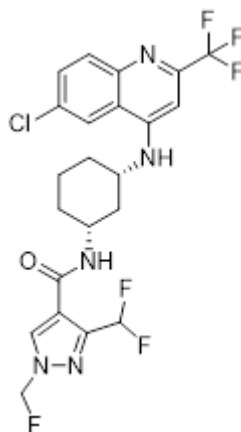
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1H-pirazol-4-carboxamida (60 mg, 1 Eq, 130 umol), (2-cloro-2,2-difluoro-acetil)oxisodio (39,5 mg, 2 Eq, 259 umol) y Cs₂CO₃ (85 mg, 2 Eq, 259 umol) en DMF (1 mL). La solución resultante se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(difluorometil)pirazol-4-carboxamida (2,3 mg, 4,45 umol, rendimiento del 3,44 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 512,87, encontrada: 513,2 [M+H]⁺, RT = 0,575 min (Método 2)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,46 (s, 1 H) 8,03 (br d, J=8,88 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,65 (br d, J=8,76 Hz, 1H) 7,04 - 7,26 (m, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,24 (br d, J=6,88 Hz, 1 H) 5,01 (br d, J=6,88 Hz, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 3,73 (br d, J=7,00 Hz, 1 H) 2,63 (br d, J=11,13 Hz, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 2 H) 2,01 - 2,06 (m, 1 H) 1,29 - 1,45 (m, 4 H).

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 22



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-(difluorometil)-1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

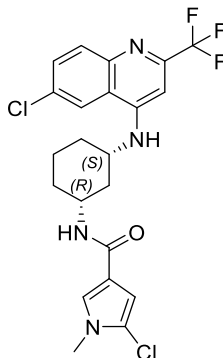
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 1 Eq, 188,58 μmol en MeCN (2 mL) se añadieron fluoro(yodo)metano (33,18 mg, 1,1 Eq, 207,44 μmol) y K_2CO_3 (52,13 mg, 2 Eq, 377 μmol). Tras calentar durante 2 horas a 50 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-(fluorometil)pirazol-4-carboxamida (11,7 mg, 22,2 μmol , 12 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 519,2, encontrada: 520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,517 min (Método 2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,11 - 3,83.

EJEMPLO 23

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 23



Síntesis de 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida

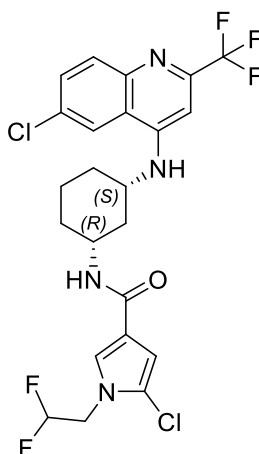
A una solución de 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirrol-3-carboxamida (50 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (5,1 mg, 60 % en peso, 1,2 Eq, 0,13 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió yodometano (23 mg, 9,9 μL , 1,5

Eq, 0,16 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (23,8 mg, 49,0 μ mol, 46 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 485,33, encontrada: 485,2 $[M+H]^+$, RT = 9,522 min (Método 1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,99 – 3,80 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,59 – 1,42 (m, 2H), 1,39 – 1,23 (m, 2H).

EXAMPLE 24 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 24



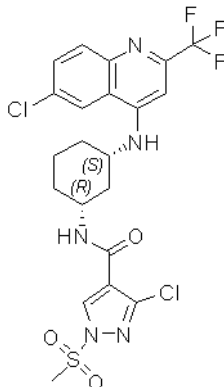
Síntesis de 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una solución de 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirrol-3-carboxamida (88 mg, 1 Eq, 0,19 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (9,0 mg, 60 % en peso, 1,2 Eq, 0,22 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (60 mg, 37 μ L, 1,5 Eq, 0,28 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (53,7 mg, 100 μ mol, 54 %).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 535,34, encontrada: 535,2 $[M+H]^+$, RT = 9,755 min (Método 1).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 14,6, 8,8 Hz, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,31 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 15,6 Hz, 2H), 4,02 – 3,81 (m, 2H), 2,12 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H), 1,40 – 1,23 (m, 2H).

EJEMPLO 25

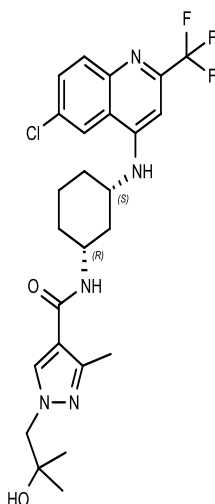
SÍNTESIS DEL EJEMPLO 25**Síntesis de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una suspensión de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 1 Eq, 212 μmol) en DCM (3 mL), se le añadió trietilamina (85,7 mg, 118 μL , 4 Eq, 847 μmol), seguido de DMAP (5,17 mg, 0,2 Eq, 42,3 μmol) y anhídrido metanosulfónico (73,8 mg, 2 Eq, 423 μmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxamida (19,4 mg, 35,2 μmol , 17 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculada: 550,38, encontrada: 550,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 9,645 min (Método 1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,01 – 3,83 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,01 – 1,78 (m, 3H), 1,60 – 1,34 (m, 3H), 1,29 – 1,19 (m, 1H).

EJEMPLO 26**SÍNTESIS DEL EJEMPLO 26**



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (33 mg, 263 μmol , 1 eq) y sal de clorhidrato de (1S,3R)-N1-[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]ciclohexano-1,3-diamina (100 mg, 263 μmol , 1 eq) en DMF (4 mL) se añadieron DIEA (102 mg, 789 μmol , 137 μL , 3 eq) y HATU (120 mg, 316 μmol , 1,2 eq). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. Al residuo bruto se le añadió agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con agua (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (109 mg, 241 μmol) que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (109 mg, 241 μmol , 1 eq) en DMF (2 mL) se añadieron 2,2-dimetiloxirano (61 mg, 844 μmol , 74,97 μL , 3,5 eq) y K_2CO_3 (67 mg, 482 μmol , 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener un sólido bruto. El sólido bruto se purificó mediante HPLC preparativa [(FA):columna: Phenomenex luna C18 150x25mm 10 μm ;fase móvil: [agua(0,225 %FA)-ACN];B %: 38 %-68 %, 10min] y se liofilizó para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,5 mg, 4,6 μmol , 2 % de rendimiento).

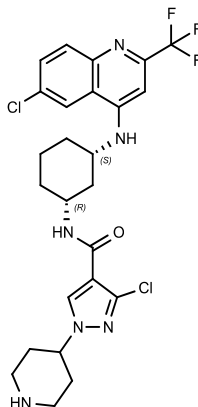
LCMS-ESI (m/z) calculada: 523,2, encontrada: 524,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,461 min (Método 11)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,60 (D, J = 2,0 HZ, 1H), 8,10 (S, 1H), 7,89 (D, J = 9,0 HZ, 1H), 7,79 - 7,69 (M, 2H), 7,48 (BR D, J = 7,9 HZ, 1H), 6,92 (S, 1H), 6,96 - 6,89 (M, 1H), 4,00 - 3,79 (M, 1H), 2,30 (S, 1H), 2,32 - 2,24 (M, 1H),

2,19 - 2,09 (M, 1H), 1,96 (BR D, J = 11,6 HZ, 1H), 1,91 - 1,74 (M, 2H), 1,59 - 1,43 (M, 2H), 1,39 - 1,19 (M, 2H), 1,10 - 1,00 (M, 6H)

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 27



Síntesis de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución agitada de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) se añadió 4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (44 mg, 1,5 Eq, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (86 mg, 2,5 Eq, 0,26 mmol). La suspensión resultante se calentó y se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para producir ter-butil 4-(3-cloro-4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (35,7 mg, 54,5 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculada: 654,21, encontrada: 655,1 [M+H]⁺, RT = 1,140 min (Método 11)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,10 – 3,81 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 4H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,22 (m, 13H).

A una solución agitada de 4-(3-cloro-4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (32,2 mg, 1 Eq, 49,1 µmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (123 µL, 10 Eq, 491 µmol). La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en MeOH y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para producir 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (8,9 mg, 16 µmol, 33 %) como un sólido.

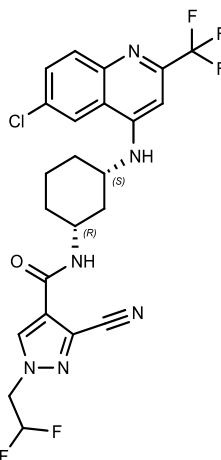
LCMS-ESI (m/z) calculada: 554,16, encontrada: 554,9 [M+H]⁺, RT = 6,170 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,23

(s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 3H), 2,82 – 2,74 (m, 2H), 2,16 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,96 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 4H), 1,59 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 2H).

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 28



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-ciano-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

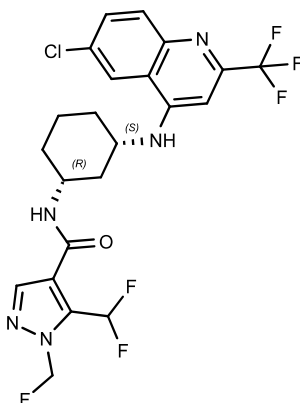
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-ciano-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, 1 eq, 108 μmol) en DMF (3 mL) se añadieron K_2CO_3 (44,8 mg, 3 eq, 324 μmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (30,0 mg, 1,3 eq, 140 μmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró directamente, y el filtrado se recolectó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener -(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-4-carboxamida (11 mg, 21 μmol , 19 % de rendimiento) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculada: 526,2, encontrada: 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,594 min (Método 11).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 - 6,12 (m, 1H), 4,72 (dt, $J = 3,5, 14,6$ Hz, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,36 (m, 3H).

EJEMPLO 29

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 29



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-5-(difluorometil)-1-(fluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-4- carboxamida (100 mg, 189 μmol , 92 % de pureza, 1 eq) en MeCN (2 mL) se añadieron fluoro(yodo)metano (33 mg, 207 μmol , 1,1 eq) y K_2CO_3 (52 mg, 377 μmol , 2 eq). La mezcla resultante se calentó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm , agua acondicionada ((0,225 %FA)-ACN)) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1-(fluorometil)pirazol-4-carboxamida (rendimiento del 33 %).

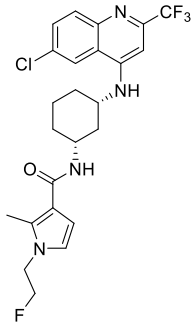
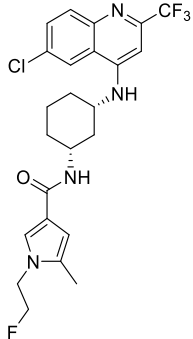
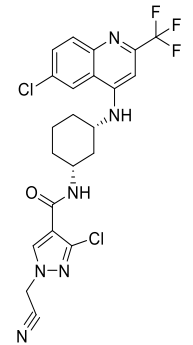
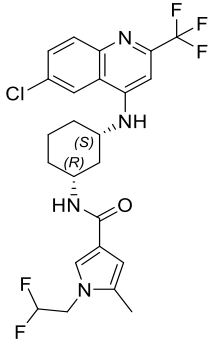
LCMS-ESI (m/z) calculada: 519,1, encontrada: 520,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT = 0,517 min (Método 11)

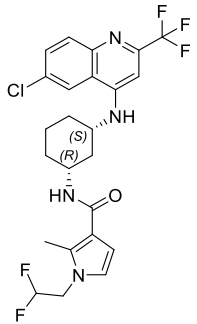
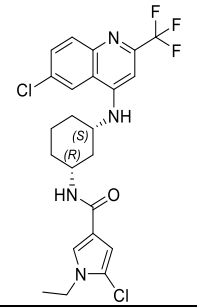
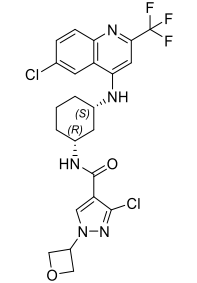
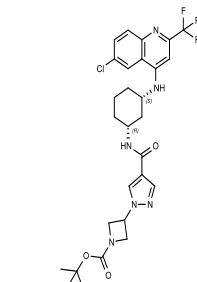
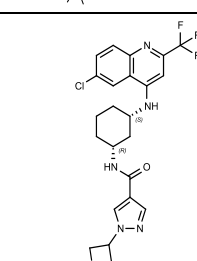
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,11 - 3,83 (m, 2H), 2,18 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,44 - 1,27 (m, 2H).

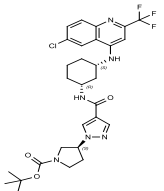
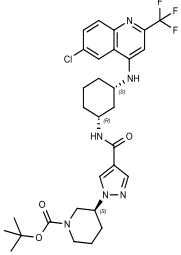
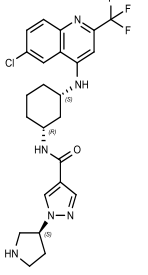
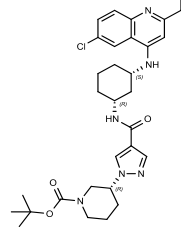
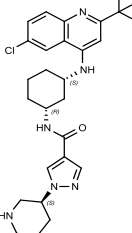
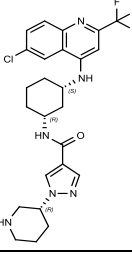
Los compuestos enumerados en la Tabla 5 se obtuvieron siguiendo los procedimientos del Esquema 5.

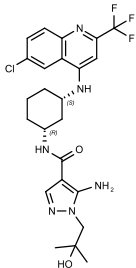
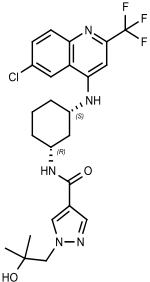
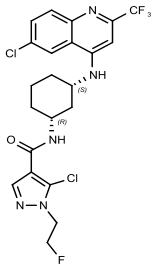
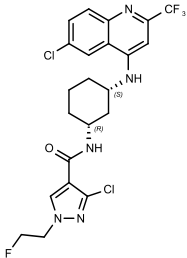
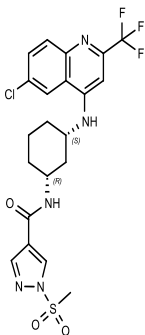
Tabla 5

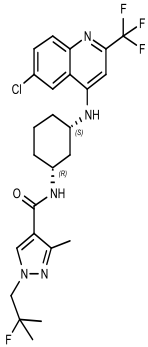
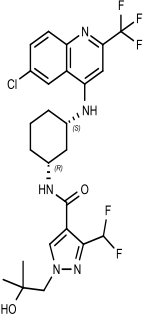
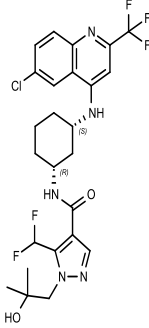
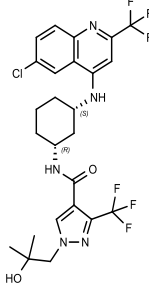
Estructura	N.º del Compuesto	RT de pureza (min)	MW	m/z observada	Ion	Método de pureza
------------	-------------------	--------------------	----	---------------	-----	------------------

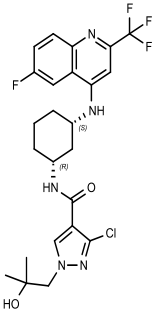
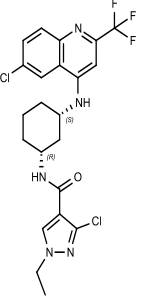
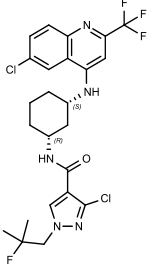
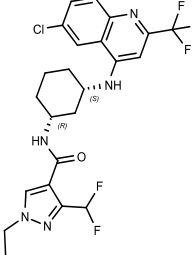
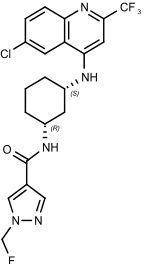
	5-1	9,353	496,1 7	497,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-2	9,058	496,1 7	497,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-3	0,565	525,3 6	526,9	[M+H] ⁺	Método 2
	5-4	9,28	514,9 3	515,2	[M+H] ⁺	Método 1

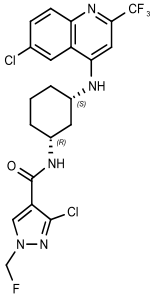
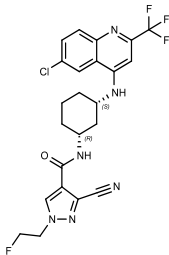
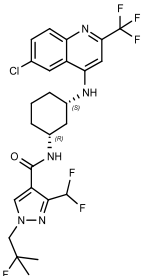
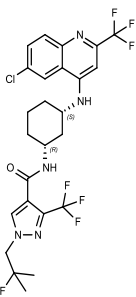
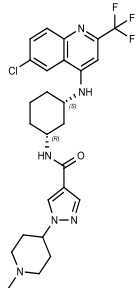
	5-5	9,573	514,9 3	515,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-6	10,067	499,3 6	499,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-7	8,912	528,3 6	528,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-8	9,57	593,0 5	593,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-9	5,83	492,9 3	493,2	[M+H] ⁺	Método 1

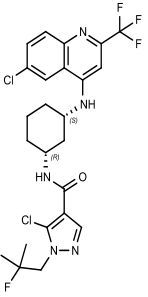
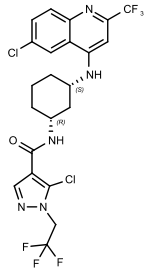
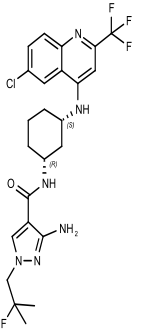
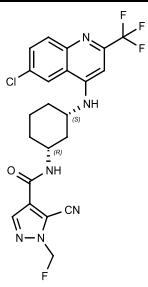
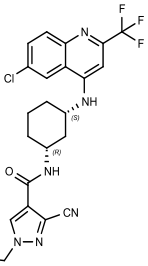
	5-10	9,71	607,0 ₈	607,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-11	10,14	621,1	621,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-12	5,78	506,9 ₆	507,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-13	10,13	621,1	621,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-14	5,87	520,9 ₉	521,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-15	5,83	520,9 ₉	521,3	[M+H] ⁺	Método 1

	5-16	0,60	524,9 7	525,1	[M+H] ⁺	Método 12
	5-17	7,63	509,9 6	510,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-18	9,03	518,3 4	518,2, 519,2, 520,1, 521,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-19	9,33	518,3 4	518,2, 519,2, 520,1, 521,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-20	0,899	515,9 4	515,9	[M+H] ⁺	Método 16

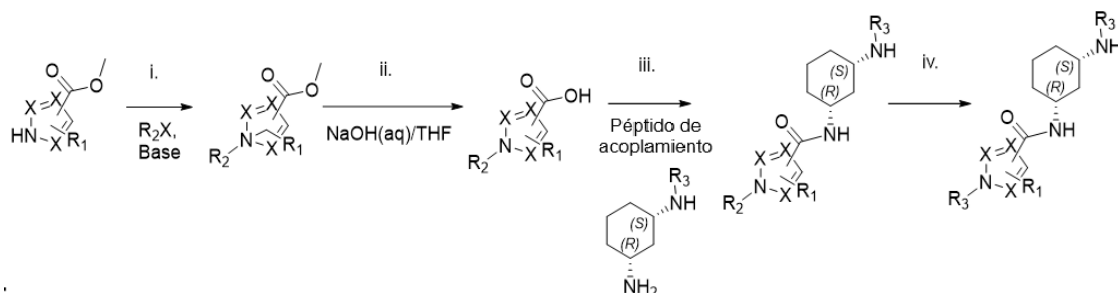
	5-21	0,539	525,9 8	526,3	[M+H] ⁺	Método 14
	5-22	8,956	559,9 7	560,3	[M+H] ⁺	Método 1
	5-23	9,676	559,9 7	560,3	[M+H] ⁺	Método 2
	5-24	9,297	577,8	578,2	[M+H] ⁺	Método 1

	5-25	8,14	527,9	528,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-26	9,625	500,3	500,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-27	10,133	546,3 9	546,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-28	0,605	515,9 1	516,1	[M+H] ⁺	LCMS-Q 5-95AB_1min.lcm
	5-29	8,359	469,8 7	469,9	[M+H] ⁺	Método 1

	5-30	9,332	504,3	503,9	[M+H] ⁺	Método 1
	5-31	0,552	508,9	509,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-32	0,572	561,9 6	562,3	[M+H] ⁺	Método 14
	5-33	0,61	579,9 5	580,1	[M+H] ⁺	Método 14
	5-34	5,958	535,0 1	535,3	[M+H] ⁺	Método 1

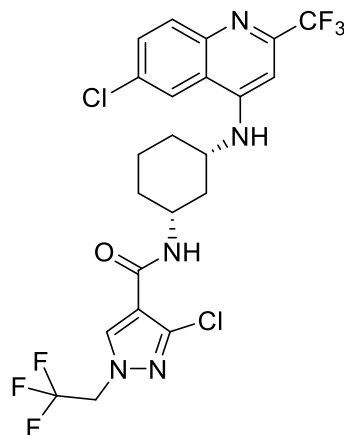
	5-35	9,830	546,3 9	546,2	[M+H] ⁺	Método 1
	5-36	9,900	554,3 2	554,1, 555,1, 556,1	[M+H] ⁺	Método 1
	5-37	0,513	526,9 6	527,3	[M+H] ⁺	Método 14
	5-38	9,41	494,8 8	495	[M+H] ⁺	Método 1
	5-39	9,279	494,8 8	495	[M+H] ⁺	Método 1

Esquema 6



Reactivos: i. R₂-Mesilato o R₂-Triflato, base (K₂CO₃); ii. NaOH o LiOH acuoso/THF; iii. Condiciones de acoplamiento de péptidos (HATU), base (DIPEA), solvente (DMF); iv. Incluye la desprotección de R₂ o modificaciones adicionales

EJEMPLO 30 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 30



Síntesis de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución agitada de 3-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 1 Eq, 1,15 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, se le añadió carbonato de cesio (1,12 g, 3 Eq, 3,44 mmol) en porciones durante 2 minutos. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió 2,2,2-Trifluoroetil trifluorometanosulfonato (798 mg, 3 Eq, 3,44 mmol) mediante goteo durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener una mezcla 87:13 de 3-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución en agitación de la mezcla bruta de 3-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (294 mg, 1 Eq, 1,15 mmol) en THF (6 mL), se le añadió una solución acuosa de 1M hidróxido de sodio (5,7 mL, 5 Eq, 5,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 14 h. se añadieron 10 mL de 3 M HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener una mezcla de ácido

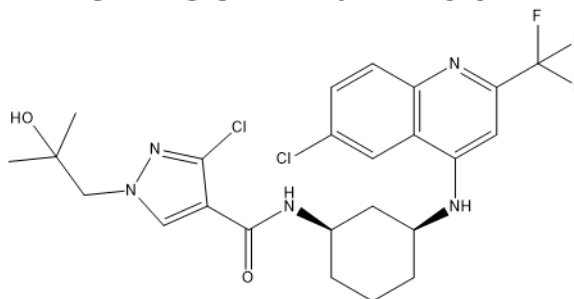
3-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (276 mg, 1,21 mmol, 105 %) que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución agitada de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (100 mg, 1 Eq, 0,264 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadieron una mezcla cruda de ácido 3-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 1 Eq, 0,264 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (0,138 mL, 3 Eq, 0,793 mmol) y HATU (111 mg, 1,1 Eq, 0,291 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación por HPLC de fase inversa (35 % ácido fórmico al 0,1 % en MeCN y ácido fórmico al 0,1 % en H₂O) proporcionó 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (69 mg, 47 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 553,09 encontrado 553,8 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 10,114 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,21 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 4,01-3,83 (m, 2H), 2,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,61-1,21 (m, 4H).

EJEMPLO 31 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 31



Síntesis de 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida

A una solución de 3-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (9,0 g, 52 mmol, 1 eq) y 2,2-dimetiloxirano (11,2 g, 155 mmol, 13,7 mL, 3 eq) en DMF (100 mL) se añadió K₂CO₃ (14,3 g, 103 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyéndolo con [acetato de etilo en éter de petróleo] (25 %) para obtener 3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-carboxilato de etilo (rendimiento del 60 %) en forma de aceite.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 246,1 encontrado 247 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 0,478 min (Método 14).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,22 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (s, 6H).

A una solución de 3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-carboxilato de etilo (6,6 g, 27 mmol, 1 eq) en MeOH (25 mL) y H₂O (25 mL) se añadió LiOH·H₂O (3,37 g, 80,3 mmol, 3 eq) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó con HCl 1 M a pH 5~6. La mezcla se concentró al vacío para obtener un residuo crudo. El residuo se purificó por flash de fase inversa (0,1 % de afección de FA en H₂O/CH₃CN, 0 %). El producto bruto se obtuvo por liofilización. El producto bruto se diluyó con 20 mL de H₂O y se ajustó con 6 HCl a pH 1~2. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-carboxílico (rendimiento del 74 %).

LCMS (m/z) calculado: 218,1; encontrado 201,2 [M18+H]⁺, t_R = 0,272 min (Método 14).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,62 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,07 (s, 6H)

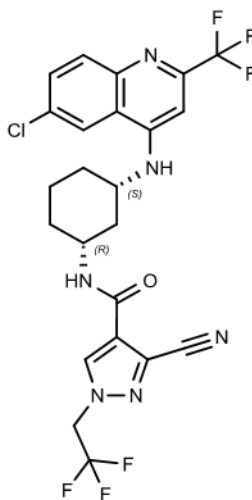
A una solución de ácido 3-cloro-1-(2-hidroxi-2-metil-propil)pirazol-4-carboxílico (3,7 g, 16,92 mmol, 1 eq) en DCM (40 mL) se añadieron TEA (5,14 g, 50,8 mmol, 7,07 mL, 3 eq), HOBt (2,29 g, 16,9 mmol, 1 eq) y EDCI (3,89 g, 20,3 mmol, 1,2 eq) y (1S,3R)-N1-[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]ciclohexano-1,3-diamina (5,53 g, 16,08 mmol, 0,95 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La solución de reacción se diluyó con agua (200 mL) y luego se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo bruto. El residuo se trituroó con CH₃CN (40 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtración se recogió y se concentró al vacío para obtener un residuo bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash de fase inversa([agua(NH₄HCO₃)-ACN];B %: 38 %-68 %) para obtener 3-cloro-N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida como sólido.

LCMS (m/z) calculado: 543,1; encontrado 544,2 [M+H]⁺, t_R = 0,529 min (Método 14).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,72 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 2,16 (br d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,58 - 1,44 (m, 2H), 1,40 - 1,22 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

EJEMPLO 32

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 32



Síntesis de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamida

A una solución de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10 g, 71,36 mmol, 1 eq) en THF (50 mL) se añadió NaH (3,42 g, 85,6 mmol, pureza del 60 %, 1,2 eq) y se agitó durante 1 h a 0 °C bajo N₂. Se añadió SEM-Cl (14,3 g, 85,6 mmol, 15,2 mL, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener material bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 80/20) para obtener 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (15,8 g, 58,4 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de aceite.

A una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (15,5 g, 57,3 mmol, 1 eq) en THF (200 mL) se añadió mediante goteo LDA (2 M, 43,0 mL, 1,5 eq) a -70 °C durante 10 min. Tras agitar 30 min, se añadió DMF (25,1 g, 344 mmol, 26,5 mL, 6 eq). La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 20 min adicionales. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 85/15) para obtener 5-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (6,1 g, 20,4 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de aceite.

A una solución de 5-formil-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (6,0 g, 20,1 mmol, 1 eq) en EtOH (20 mL) se añadieron NaOAc (4,95 g, 60,3 mmol, 3 eq) y NH₅OH.HCl (1,68 g, 24,1 mmol, 1,2 eq). Tras agitación durante 3 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener 5-(hidroxiiminometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (8,1 g, crudo) como sólido que se utilizó sin purificación.

adicional.

Se disolvió 5-(hidroximinometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (7,5 g, 23,9 mmol, 1 eq) en Ac₂O (20 mL) y se calentó durante 12 h a 145 °C. La TLC indicó que quedaba 70 % del material de partida. A la mezcla de reacción se añadió más Ac₂O (20 mL) y la mezcla se calentó 12 h más a 145 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener 5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo.

A una solución de 5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (350 mg, 1,18 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH·H₂O (149 mg, 3,55 mmol, 3 eq). Tras agitar durante 1 h a 25 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,12 mmol, 95 % de rendimiento) como sólido.

A una solución de ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,12 mmol, 1 eq) (1S,3R)-N1-[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]ciclohexano-1,3-diamina (427 mg, 1,12 mmol, 1 eq, HCl) en DMF (6 mL) se añadieron DIPEA (435 mg, 3,37 mmol, 586 µL, 3 eq) y HATU (640 mg, 1,68 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (25 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 63/37) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxamida (500 mg, 843 µmol, rendimiento del 75 %) como sólido.

N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-ciano-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxamida (500 mg, 843 µmol, 1 eq) se disolvió en TBAF (1,0 M, 10 mL, 11,9 eq) (en THF) y se calentó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se filtró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, PE: EtOAc =1:1, TLC, PE: EtOAc =1:1, R_f=0) y se concentró al vacío para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-ciano-1H-pirazol-4-carboxamida (170 mg, 367 µmol, 44 % de rendimiento) como sólido.

A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 216 µmol, 1 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (100 mg, 432 µmol, 2 eq) en MeCN (3 mL) se añadió Cs₂CO₃ (211 mg, 648 µmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó durante 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener un residuo. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa: Columna (Phenomenex luna C18 150*25mm*10µm) agua de afección ((0,225 %FA)-ACN) Inicio B (50) Fin B (80) Gradiente Tiempo (min) (10) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamida (19,5

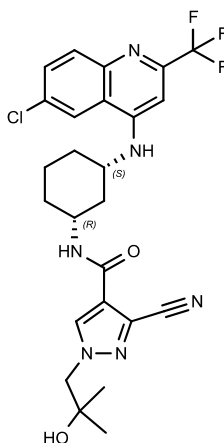
mg, 35,8 μmol , 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LCMS (m/z) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_6\text{N}_6\text{O}$: 544,1; encontrado 545,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 0,602$ min (Método 11)).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,60 - 8,56$ (m, 2H), 8,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,3, 9,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,43 (q, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,18 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,22 (m, 4H).

EJEMPLO 33

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 33



Síntesis de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida

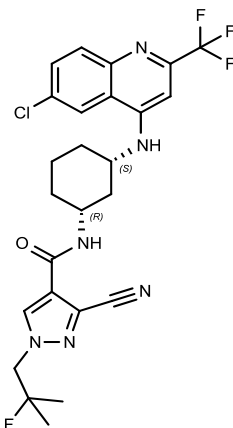
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-ciano-1H-pirazol-4-carboxamida (45 mg, 97 μmol , 1 eq) y 2,2-dimetiloxirano (10,5 mg, 146 μmol , 13 μL , 1,5 eq) en DMF (2 mL) se añadió K_2CO_3 (27 mg, 194,45 μmol , 2 eq). La mezcla se calentó durante 12 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa: Columna (Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm) agua de afección ((0,05 %HCl)-ACN) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida (rendimiento del 30 %) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 534,2 encontrado 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, temperatura ambiente = 0,582 min (Método 14)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,49$ (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 3,92 - 3,76 (m, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 8H).

EJEMPLO 34

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 34



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-ciano-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida

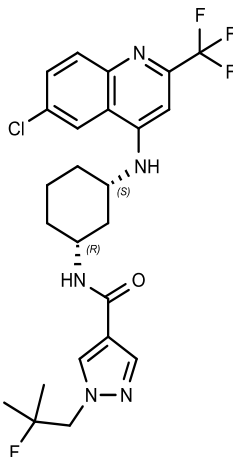
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida (140 mg, 1 eq, 262 μmol) en DCM (2 mL) se añadió DAST (127 mg, 1 eq, 785 μmol , 104 μL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se filtró el solvente y se recogió el filtrado. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-ciano-1-(2-fluoro-2-metilpropil)pirazol-4-carboxamida (23 mg, 42 μmol , rendimiento del 15 %) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 536,95 encontrado 537,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, temperatura ambiente = 0,479 min (Método 11).

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 2,39 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,93 (m, 3H), 1,71 - 1,38 (m, 4H), 1,37 - 1,28 (m, 6H).

EJEMPLO 35

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 35



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-

1H-pirazol-4-carboxamida

A una suspensión agitada de 4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo (1,014 g, 1 Eq, 1,885 mmol) en 1,4-Dioxano (15 mL) se añadió HCl en 1,4-dioxano (687,2 mg, 4,712 mL, 4,00 molar, 10 Eq, 18,85 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de N-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1128 mg, 2,378 mmol, 126 %) como sólido. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 437,12 encontrado 438,0 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 0,825 min (Método 11)

A una solución agitada de ácido 1-(ter-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-carboxílico (960 mg, 1 Eq, 4,52 mmol) y DIPEA (2,34 g, 3,2 mL, 4 Eq, 18,1 mmol) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1,72 g, 1 Eq, 4,52 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (1,72 g, 1 Eq, 4,52 mmol) en una porción. La mezcla resultante (solución marrón) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se retroextrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se purificó mediante cromatografía flash en columna de fase inversa para producir 4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (1,042 g, 1,937 mmol, 43 %) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 537,17 encontrado 538,0 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 5,264 min (Método 10)

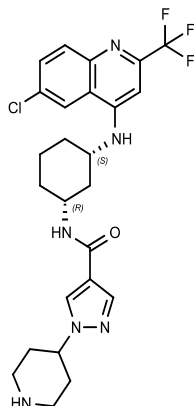
A una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-2-metilpropano (64 mg, 3 Eq, 0,41 mmol), seguida en DMF (2 mL) se añadieron clorhidrato de N-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxamida (60 mg, 1 Eq, 0,14 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 1,5 Eq, 0,21 mmol). La suspensión blanca resultante se calentó y se agitó a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por HPLC preparativa para obtener N-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2-fluoro-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-carboxamida (12 mg, 23 µmol, 17 %) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 511,18 encontrado 512,3 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 8,865 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 19,9 Hz, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 2,15 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 21,5 Hz, 7H).

EJEMPLO 36

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 36



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución agitada de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (40 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) en DMF (2 mL) se añadió ácido 1-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (31 mg, 1 Eq, 0,11 mmol), HATU (40 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) y DIPEA (54 mg, 73 μ L, 4 Eq, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa para producir 4-(4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (36,6 mg, 58,9 μ mol, 56 %) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 620,25 encontrado 621,3 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 9,935 (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,36 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,15 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 12,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,69 (m, 4H), 1,60 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 10H), 1,29 – 1,22 (m, 1H).

A una solución agitada de 4-(4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (30,4 mg, 1 Eq, 48,9 μ mol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (122 μ L, 10 Eq, 489 μ mol). La suspensión turbia blanca resultante se agitó durante 2 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se purificó posteriormente por HPLC preparativa para producir N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (11,7 mg, 22,5 μ mol, 46 %) como sólido.

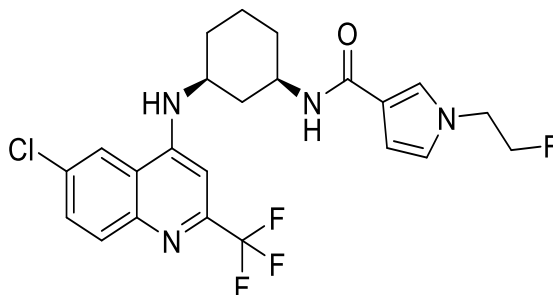
LCMS-ESI (m/z) calculado: 520,20 encontrado 521,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 5,861 min (Método 1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,25 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 1,90 –

1,76 (m, 4H), 1,57 – 1,35 (m, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 1H).

EJEMPLO 37

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 37



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida

A una solución agitada de 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1 Eq, 2,00 mmol) en DMF (4 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (95,9 mg, 60 % en peso, 1,2 Eq, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (380 mg, 1,5 Eq, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Tras agitar toda la noche a temperatura ambiente, se añadió H₂O (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), se lavó con H₂O (3 x 5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-->50 % EtOAc y hexanos) para obtener 1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (205,3 mg, 1,199 mmol, 60,0 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 171,07 encontrado 172,0 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 0,660 min (Método 11)

A una solución en agitación de 1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (205 mg, 1 Eq, 1,19 mmol) en THF (6 mL) se añadió hidróxido de sodio (240 mg, 5,99 mL, 1 molar, 5 Eq, 5,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. Hidróxido de sodio adicional (240 mg, 5,99 mL, 1 molar, 5 Eq, 5,99 mmol) y se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl 3M (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para obtener ácido 1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico (169 mg, 1,08 mmol, 90 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 157,05 encontrado 158,0 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 0,487 min (Método 11)

La N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida se sintetizó siguiendo el esquema 4 y partiendo del ácido 1-(2-fluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxílico y (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina clorhidrato.

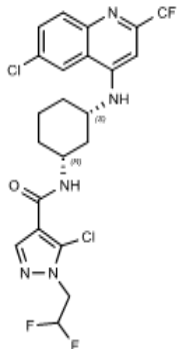
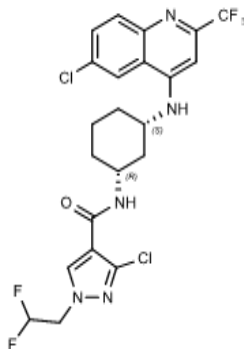
LCMS-ESI (m/z) calculado: 482,15 encontrado 483,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 9,764 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,77-7,14 (m,

1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,58-1,23 (m, 5H).

EJEMPLOS 38 Y 39

SISTEMAS DE EJEMPLO 38 Y 39



Síntesis de 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida y 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución agitada de 3-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 1 Eq, 1,15 mmol) en MeCN (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,49 g, 4 Eq, 4,58 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (498 mg, 3 Eq, 3,44 mmol). Se tapó el recipiente, se calentó a 60 °C durante una noche y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para obtener una mezcla de 3-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (335,3 mg, 1,405 mmol, 123 %) que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución agitada de 3-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo crudo y 5-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (273 mg, 1 Eq, 1,14 mmol) en THF (8 mL) se añadió hidróxido de sodio (229 mg, 5,72 mL, 1 molar, 5 Eq, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió HCl 3M (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite, y se concentró en vacío para obtener ácido 3-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 5-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (289 mg, 1,37 mmol, 120 %) como mezcla bruta que se utilizó sin purificación adicional.

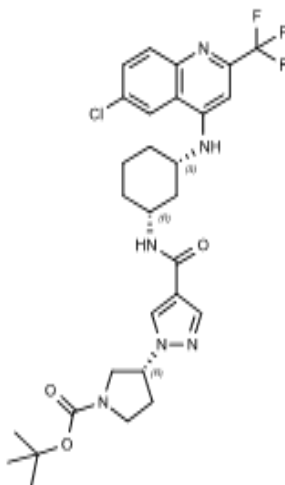
A una solución agitada de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)clorhidrato de ciclohexano-1,3-diamina (100 mg, 1 Eq, 264 µmol) en DMF (1,5 mL) se añadió ácido 3/5-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico crudo (55,7 mg, 1 Eq, 264 µmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (103 mg, 138 µL, 3 Eq, 793 µmol) y HATU (111 mg, 1,1 Eq, 291 µmol). La mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla bruta se purificó por HPLC de fase inversa (35-55 % de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN y 0,1 % de ácido fórmico en H₂O) para obtener 3-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (70 mg, 131 μ mol, 50 %) y 5-cloro-N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxamida (26 mg, 48 μ mol, 18 %).

Ejemplo 38: LCMS-ESI (m/z) calculado: 535,1 encontrado 536,1 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 9,368 min (Método 1)

Ejemplo 39: LCMS-ESI (m/z) calculado: 535,1 encontrado 536,1 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 9,622 min (Método 1)

EJEMPLO 40 SÍNTESIS DEL EJEMPLO 40



Síntesis de (R)-3-(4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una solución de (S)-ter-butil 3-bromopirrolidin-1-carboxilato (500 mg, 1,2 Eq, 2,00 mmol) en DMF (5 mL) se cargó con 4-pirazolecarboxilato de etilo (233 mg, 1 Eq, 1,67 mmol) y carbonato de cesio (1,36 g, 2,5 Eq, 4,16 mmol). La suspensión resultante se calentó y se agitó a 90 °C. Tras agitar durante 19 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con EtOAc (3x100mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida para obtener el producto esperado. El producto bruto se utilizó sin más purificación ni caracterización.

A una solución de (R)-1-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (515 mg, 1 Eq, 1,66 mmol) en THF (20 mL) se añadió 1 M hidróxido de sodio (666 mg, 16,6 mL, 1,00 molar, 10 Eq, 16,6 mmol). La solución resultante se calentó y se agitó durante la noche a 50 °C. Tras calentarla a 50 °C durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo acuoso se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 3N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x30mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y

se concentraron a presión reducida para producir ácido (R)-1-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (351 mg, 1,25 mmol, 75 %).

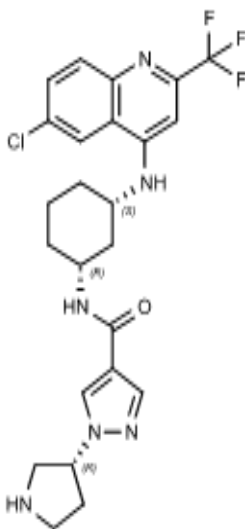
A una solución de clorhidrato de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina (40 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (40 mg, 1 Eq, 0,11 mmol), ácido (R)-1-(1-(ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 1 Eq, 0,11 mmol) y DIPEA (73 μ L, 4 Eq, 0,42 mmol). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El crudo se purificó directamente por HPLC preparativa para obtener (R)-3-(4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (13,5 mg, 22,2 μ mol, 21 %).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 606,23 encontrado 607,3 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 9,718 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 3,52 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,29 (d, J = 25,7 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,42 – 1,24 (m, 11H).

EJEMPLO 41

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 41



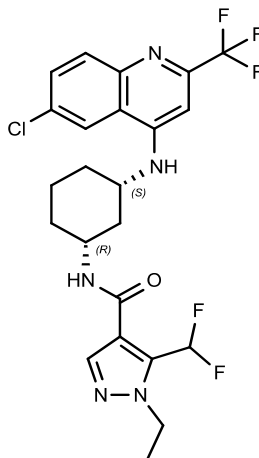
Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-((R)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de (R)-3-(4-(((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (9,2 mg, 1 Eq, 15 μ mol) en 1,4-Dioxano (1,5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,5 mg, 38 μ L, 4,00 molar, 10 Eq, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en MeOH y se purificó directamente por HPLC preparativa para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1-((R)-pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,2 mg, 4,3 μ mol, 29 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 506,18 encontrado 507,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 5,834 min (Método 1)

EJEMPLO 42

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 42



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-5-(difluorometil)-1-etil-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 624 μ mol, 1 eq) en THF (1,5 mL) y H₂O (1,5 mL) se añadió LiOH.H₂O (79 mg, 1,9 mmol, 3 eq) y se calentó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl al 5 % hasta pH 7. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener ácido 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxílico (180 mg, 617 μ mol, 99 % de rendimiento) como sólido que se utilizó sin purificación adicional.

A una solución de ácido 5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxílico (175 mg, 599 μ mol, 1 eq) y (1S,3R)-N1-[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]ciclohexano-1,3-diamina (206 mg, 599 μ mol, 1 eq) en DMF (4 mL) se añadieron HATU (341 mg, 898 μ mol, 1,5 eq) y DIEA (232 mg, 1,80 mmol, 313 μ L, 3 eq). La mezcla se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla se repartió entre EtOAc (15 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se retroextrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener material bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxamida (280 mg, 453 μ mol, 76 % de rendimiento) en forma de aceite.

A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-carboxamida (280 mg, 453 μ mol, 1 eq) en DCM (3 mL) se añadió TFA (924 mg, 8,10 mmol, 600 μ L, 17,9 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se añadieron MeOH (3 mL) y K₂CO₃ (313 mg, 2,26 mmol, 5 eq) y se calentaron durante 1 h a 50

°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los elementos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para obtener N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (210 mg, 396 μmol , 87 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

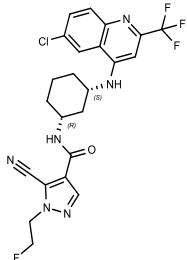
A una solución de N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-3-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (60 mg, 113 μmol , pureza del 92 %, 1 eq) y yodoetano (53 mg, 340 μmol , 27 μL , 3 eq) en MeCN (1,5 mL) se añadió K_2CO_3 (47 mg, 340 μmol , 3 eq) y la mezcla se calentó durante 14h a 50 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el material insoluble. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa: Columna (Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm) agua de afección ((0,225 %FA)-ACN) Inicio B (46) Fin B (76) Gradiente Tiempo(min) (10,5) para proporcionar N-[(1R,3S)-3-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-4-quinolil]amino]ciclohexil]-5-(difluorometil)-1-etil-pirazol-4-carboxamida (9,3 mg, 17,4 μmol , 15 % de rendimiento, 97 % de pureza) como sólido.

LCMS-ESI (m/z) calculado: 515,1 encontrado 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, temperatura ambiente = 0,625 min (Método 14)

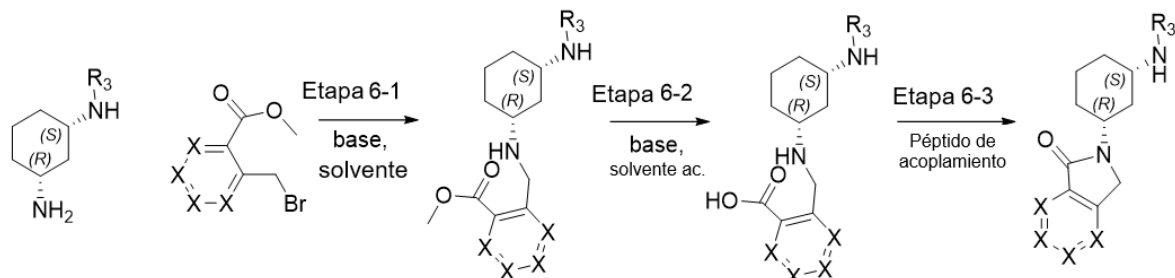
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,30 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 - 3,81 (m, 2H), 2,15 (br d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,97 (br d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 6 se obtuvieron siguiendo los procedimientos del Esquema 6.

Tabla 6

Estructura	N.º Comp	Pureza temperatura ambiente (min)	MW	Observado m/z	Ion	Método de pureza
	6-1	0,572	508,9	509,1	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Método 11

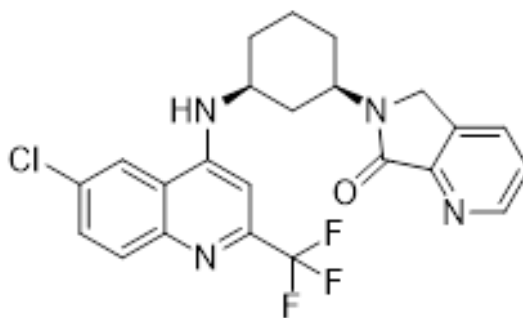
Esquema 7



Reactivos: X es C o N independientemente. Etapa 6-1. base (DIPEA), solvente (DMF); Etapa 6-2. NaOH acuoso/THF; Paso 5-3. Condiciones de acoplamiento de péptidos (HATU), base (DIPEA), solvente (DMF)

EJEMPLO 43

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 43



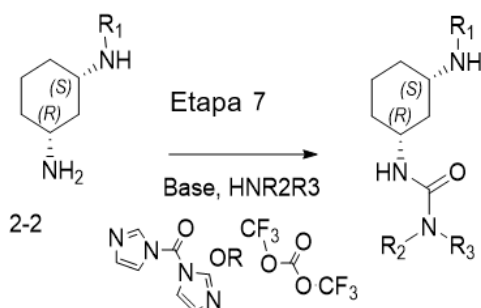
Síntesis de 6-[(1R,3S)-3-[(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il]amino]ciclohexil]-5H,6H,7H-pirrol[3,4-b]piridin-7-ona

A una solución en agitación de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)clorhidrato de ciclohexano-1,3-diamina (50 mg, 1 Eq, 0,13 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (85 mg, 0,12 mL, 5 Eq, 0,66 mmol) y 3-(bromometil)picolinato de metilo (46 mg, 1,5 Eq, 0,20 mmol). Se tapó el recipiente y se calentó a 40 °C durante el fin de semana. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (35-->55 % de ácido fórmico al 0,1 % en H₂O y 0,1 % de ácido fórmico en MeCN) para obtener 6-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-b]piridin-7-ona (37,1 mg, 80,5 µmol, 61 % de rendimiento).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 460,13 encontrado 461,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 8,116 min (Método 1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,52 (app q, J = 13,0 Hz, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H).

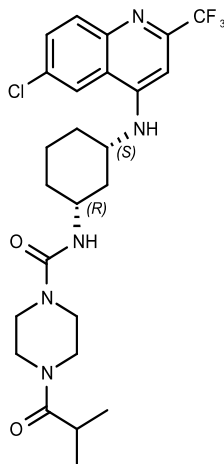
Esquema 8



Reactivos: R_2R_3NH , *di(1H-imidazol-1-il)metanona* o *trifosgeno*, base (TEA), disolvente (DCM)

EJEMPLO 44

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 44



Etapa 7: N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-4-isobutirilpiperazina-1-carboxamida

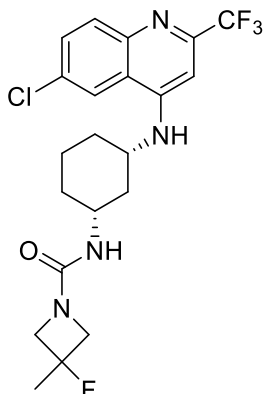
A una solución agitada de *di(1H-imidazol-1-il)metanona* (2,14 g, 5 Eq, 13,2 mmol) y trietilamina (348 mg, 479 μ L, 1,3 Eq, 3,44 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina clorhidrato (1,00 g, 1 Eq, 2,64 mmol) en dos porciones, separadas por 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-imidazol-1-carboxamida que se secó al alto vacío y se utilizó sin purificación adicional.

A una solución agitada de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-1H-imidazol-1-carboxamida (100 mg, 50 % en peso, 1 Eq, 114 μ mol) en DCM (1,5 mL) se añadieron 2-metil-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (89,2 mg, 5 Eq, 571 μ mol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (73,8 mg, 99,5 μ L, 5 Eq, 571 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-4-isobutirilpiperazina-1-carboxamida (29,1 mg, 55,3 μ mol).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 526 encontrado 526,3 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 8,141 min (Método 1).

EJEMPLO 45

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 45



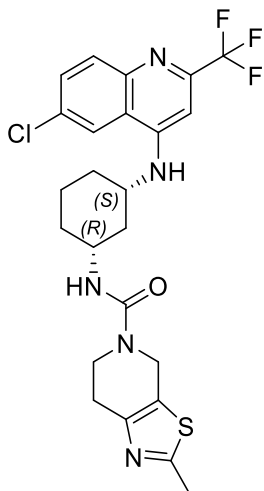
Etapas 5. Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-fluoro-3-metilazetidina-1-carboxamida

A una solución agitada de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxamida (40 mg, 1,0 Eq, 0,088 mmol) en DCM (0,5 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de Deoxo-Fluor (29 mg, 1,5 Eq, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió gota a gota solución de cloruro amónico sat. (2 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc/MeOH (5:1) (2 x 5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-3-fluoro-3-metilazetidina-1-carboxamida (23,5 mg, 51,2 µmol, 58 %).

LCMS-ESI (m/z) calculado: 458,15 encontrado 459,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 8,638 min (Método 1)

EJEMPLO 46

SÍNTESIS DEL EJEMPLO 46



Síntesis de N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxamida

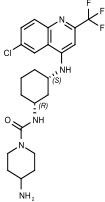
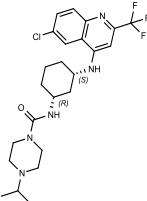
A una solución helada de (1S,3R)-N1-(6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)ciclohexano-1,3-diamina 60 mg, 1 Eq, 0,16 mmol) y DIPEA (0,10 g, 0,14 mL, 5 Eq, 0,79 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió trifosgeno (47 mg, 1 Eq, 0,16 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la mezcla se añadió posteriormente 4,5,6,7-tetrahidro-2-metiltiazolo[5,4-c]piridina (61 mg, 2,5 Eq, 0,39 mmol), seguido de DIPEA (50 mg, 70 µL, 2,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla bruta se purificó directamente mediante HPLC preparativa para obtener N-((1R,3S)-3-((6-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-4-il)amino)ciclohexil)-2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxamida (52,6 mg, 100 µmol, 64 % de rendimiento).

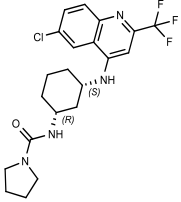
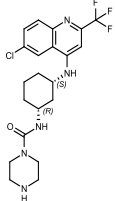
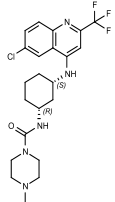
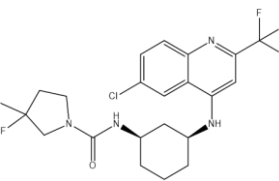
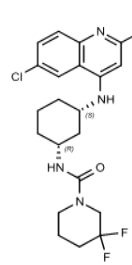
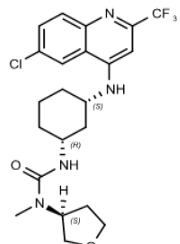
LCMS-ESI (m/z) calculado: 524,00 encontrado 524,2 [M+H]⁺, temperatura ambiente = 8,534 min (Método 1)

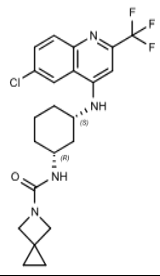
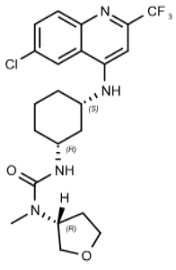
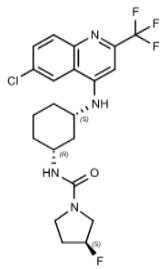
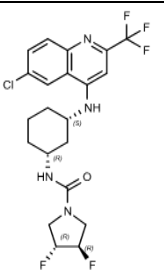
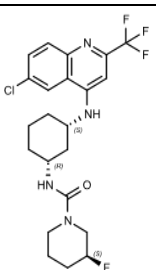
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,82 – 3,60 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,79 (t, *J* = 15,3 Hz, 2H), 1,53 – 1,37 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 2H).

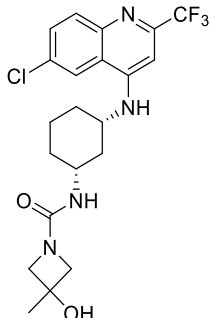
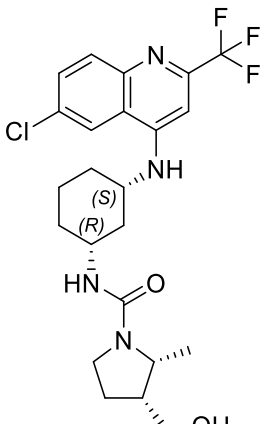
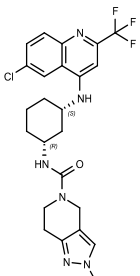
Los compuestos enumerados en la Tabla 8 se obtuvieron siguiendo los procedimientos del Esquema 8.

Tabla 8

Estructura	N.º Comp	Pureza temperatura ambiente (min)	MW	Observado m/z	Ion	Método de pureza
	8-1	0,406	469,94	470,1	[M+H] ⁺	Método 6
	8-2	0,427	497,99	498,3	[M+H] ⁺	Método 6

	8-3	0,556	440,9	441,3	[M+H] ⁺	Método 6
	8-4	0,409	455,9 1	456,2	[M+H] ⁺	Método 6
	8-5	0,783	469,9 4	470	[M+H] ⁺	Método 6
	8-6	8,762	472,9 1	473,3; 474,2; 475,1	[M+H] ⁺	Método 1
	8-7	9,340	490,9	491,3	[M+H] ⁺	Método 1
	8-8	8,059	470,9 2	471,2; 472,2; 473,3	[M+H] ⁺	Método 1

	8-9	0,495	452,9 1	453,3	[M+H] ⁺	Método 2
	8-10	8,056	470,9 2	471,2; 472,2; 473,2	[M+H] ⁺	Método 1
	8-11	8,254	458,8 9	459,2	[M+H] ⁺	Método 1
	8-12	8,564	476,8 8	477,2	[M+H] ⁺	Método 1
	8-13	8,902	472,9 1	473,3	[M+H] ⁺	Método 1

	8-14	7,041	456,8 9	457,3; 458,2; 459,2	[M+H] ⁺	Método 1
	8-15	7,485	484,9 5	485,3	[M+H] ⁺	Método 1
	8-16	7,755	506,9 6	507,2	[M+H] ⁺	Método 1

EJEMPLO 47**ACTIVIDAD DE MRGPRX2**

Las células CHO transfectadas de forma estable para expresar MRGPRX2 humano se mantuvieron en una incubadora a 37 °C con un 5 % de CO₂ y se cultivaron en medios F12 (HAM) con un 10 % de suero bovino fetal (FBS), 1 % de Glutamax, 1 % de penicilina/estreptomicina, 800 µg/mL de Geneticina (G418) y 300 µg/mL de Higromicina B.

Las células se sembraron en una placa de ensayo de 384 cavidades a razón de 20,000 células por cavidad en 12 µL de Opti-MEM y se mantuvieron en una incubadora durante toda la noche. El día del ensayo, los compuestos solubilizados a 10 mM en DMSO se añadieron como una curva de 10 puntos (concentración final máxima de 30 µM con diluciones seriadas 1:3) utilizando un dosificador digital Tecan D300E. Los agonistas se diluyeron en amortiguador de ensayo (concentraciones finales de 5,7 mM Tris-HCl, 43 mM NaCl, 50 mM LiCl, pH= 8) y se añadieron 2 µL del agonista Cortistatin-14 (CPC Scientific, catálogo CORT-002) a cada cavidad. Las concentraciones finales de agonistas fueron de

0,3 μM de cortistatina. Las concentraciones finales de DMSO se mantuvieron constantes en toda la placa. Las placas se incubaron en la oscuridad durante 1 h a 37 °C y después durante 1 h a temperatura ambiente. Los estándares IP-1 y los reactivos de detección HTRF se añadieron de acuerdo con el Kit IP-One - Gq adquirido a Cisbio (número de pieza 62IPAPEJ) y se incubaron en la oscuridad durante 1 h a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas Molecular Devices SpectraMax iD5. La relación HTRF se calculó a partir de los datos brutos y se representó gráficamente con GraphPad Prism para calcular un valor IC50 para cada compuesto.

Los datos de actividad de los antagonistas MRGPRX2 seleccionados (frente al agonista Cortistatin-14 0,3 μM) se muestran en la Tabla 9. Los intervalos de actividad se indican de la siguiente manera: "+++++" indica actividad antagonista <100 nM; "++++" indica actividad antagonista entre 100 y 500 nM; "+++" indica actividad entre 501 y 1000 nM; "++" indica actividad entre 1001 y 2500 nM; y "+" indica actividad >2500 nM

Tabla 9

N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2	N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2
Ejemplo 1	+++++	4-90	++
Ejemplo 3	+++	4-100	++
Ejemplo 14	+++++	4-111	+
Ejemplo 15	+++++	4-113	+
Ejemplo 19	+++++	4-130	+++++
Ejemplo 30	+++++	4-159	++++
Ejemplo 31	+++++	4-165	+++
Ejemplo 32	+++++	4-171	+++
Ejemplo 40	+++++	4-172	++
Ejemplo 46	+++++	4-181	++++
1-3	+++++	4-183	++
1-8	++++	4-216	++++
3-5	++++	4-223	+++++
3-6	++++	4-225	+++++
3-19	+++++	4-228	+++++
3-20	+++++	4-239	++++
4-18	++++	4-240	+++++
4-22	++	4-241	+++++
4-29	++	4-245	+++++
4-31	+	4-249	++++
4-35	++	4-258	+++++
4-40	++	4-263	+++++
4-64	+	4-265	+++++
4-74	+	4-271	+++++
4-82	+	4-282	+++++

N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2
4-284	+++++
4-297	+++++
4-302	+++++
4-303	+++++
4-304	+++++
4-317	+++++
4-325	++++
4-394	+++++
4-396	+++++
4-397	+++++
4-398	+++++
4-399	+++++
4-400	+++++
4-401	+++++
4-402	+++++
4-403	+++++
4-404	+++++
4-405	+++++
4-406	+++++
4-407	+++++
4-408	+++++
4-409	+++++
4-410	+++++
4-411	+++++
4-412	+++++
4-413	+++++
4-414	+++++

N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2
4-415	+++++
4-416	+++++
4-417	+++++
4-418	+++++
4-419	+++++
4-420	+++++
4-421	+++++
4-422	+++++
4-423	+++++
4-424	+++++
4-425	+++++
4-426	+++++
4-427	+++++
4-430	+++++
4-452	+++++
4-464	+++++
4-487	+++++
4-511	+++++
5-1	+++++
5-5	+++++
5-13	+++++
5-31	+++++
8-3	+++++
8-9	+++++
8-16	+++++

EJEMPLO 48

ENSAYO DE LIBERACIÓN DE BETA-HEXOSAMINIDASA EN MASTOCITOS

Las células LAD2 humanas (NIH) se mantuvieron en una incubadora a 37 °C con un 5 % de CO₂ y se cultivaron en medio libre de suero StemPro-34 (Gibco 10639011) suplementado con 2 mM de L-glutamina, 100 µ/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomicina y 100 ng/ml de SCF (Invitrogen PEP0860), a una concentración de 2-5 x 10⁵ células/mL, con hemidepleción cada 1-2 semanas.

Las células se transfirieron a un medio sin SCF a 2,5 x 10⁵ células/mL y se mantuvieron en una incubadora durante la noche. El día del ensayo, las células se lavaron dos veces en amortiguador de ensayo (concentraciones finales 10 mM HEPES, 137 mM NaCl, 5,6 mM D-glucosa, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl, 1,8 mM CaCl₂, 0,4 mM Na₂HPO₄·7H₂O, 0,04 % BSA, pH = 7,4) y se sembraron en una placa de 96 cavidades con fondo en V a 20,000 células por cavidad en 80 µL de amortiguador de ensayo. Los compuestos antagonistas solubilizados a 10 mM en

DMSO se diluyeron en un amortiguador de ensayo hasta concentraciones finales deseadas 10X como una curva de 10 puntos (concentración final máxima de 10 μ M con diluciones seriadas 1:3) y se añadieron 10 μ L por cavidad. A continuación, las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Los agonistas se diluyeron en un amortiguador de ensayo hasta concentraciones deseadas 10X y se añadieron 10 μ L del agonista apropiado a cada cavidad. La concentración final de Cortistatin-14 (Tocris 3374) utilizada en los ensayos antagonistas fue de 500 nM. Las concentraciones finales de DMSO se mantuvieron constantes en toda la placa. A continuación, se incubaron las placas en una estufa de aire caliente durante 30 minutos a 37 °C, y se centrifugaron a 4 °C durante 5 minutos a 450 x g. A continuación, se transfirieron 50 μ L de sobrenadante de cada cavidad a una placa de fondo plano de 96 cavidades que contenía 100 μ L de solución de sustrato por cavidad (3,5 mg/mL de p-nitrofenil-N-acetil- β -D-glucosaminida (Sigma 487052) en un amortiguador citrato con una concentración final de 40 mM de ácido cítrico, 20 mM de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH = 4,5). A los pélets celulares que quedaban en el amortiguador de ensayo restante, se añadieron 150 μ L de Triton-X-100 al 0,1 % a cada cavidad, se resuspendieron pipeteando arriba y abajo y se transfirieron 50 μ L de lisados celulares a una segunda placa de fondo plano de 96 cavidades que contenía 100 μ L de solución de sustrato por cavidad. A continuación, las placas que contenían el sobrenadante transferido y los lisados celulares se incubaron en un horno de aire caliente durante 90 minutos a 37 °C. Tras la incubación, se añadieron 50 μ L de amortiguador de glicina 400 mM (pH 10,7) en cada cavidad y se leyó la placa en un lector de placas Molecular Devices SpectraMax iD5 (absorbancia a 405 nm con filtro de referencia a 620 nm). Después de la sustracción del fondo, el porcentaje de degranulación (porcentaje de liberación de beta-hexosaminidasa) se calculó como $100 \times (\text{valores de sobrenadante})/(\text{valores de sobrenadante} + \text{lisado})$, seguido de un análisis mediante el software GraphPad Prism para calcular un valor IC_{50} para cada compuesto.

Los datos de actividad de los antagonistas MRGPRX2 seleccionados en el ensayo de liberación de la beta-hexosaminidasa de mastocitos se muestran en la Tabla 10. Los intervalos de actividad se indican de la siguiente manera: "+++++" indica actividad antagonista <100 nM; "++++" indica actividad antagonista entre 100 y 500 nM; "+++" indica actividad entre 501 y 1000 nM; "++" indica actividad entre 1001 y 2500 nM; y "+" indica actividad >2500 nM.

Tabla 10

N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2
Ejemplo 1	+++++
Ejemplo 14	+++++
Ejemplo 15	+++++
Ejemplo 30	+++++
Ejemplo 31	+++++
Ejemplo 32	+++++

N.º Comp	Actividad antagonista de MRGPRX2
Ejemplo 44	+++++
Ejemplo 45	++++
1-3	++++
1-8	+
3-4	++
4-225	+++++
4-241	+++++
4-303	+++++
4-304	+++++
4-306	+++++
4-318	+++
4-400	+++++
4-411	+++++
4-414	+++++
4-420	+++++
4-430	+++++
5-2	+++++
5-3	+++++
8-9	++++

EJEMPLO 49

ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN RATONES

Los compuestos se formularon en DMSO al 5 %, Solutol al 5 % y PBS al 90 % sin Ca ni Mg (pH 7,4) en una concentración de 5 mg/mL. Se administró a ratones machos C57BL/6 (n=3 / compuesto) una dosis de 50 mg/kg de cada compuesto por sonda oral en ayunas. Se recogieron muestras de sangre a través de la vena safena en K2-EDTA a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis, y se preparó plasma que se almacenó a -80 °C hasta su análisis. La preparación de la muestra de plasma para el análisis se realizó mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo (incluyendo Verapamilo como patrón interno) seguido de centrifugación. Las concentraciones de los compuestos se determinaron en el plasma extraído mediante LC-MS/MS en relación con una curva estándar de 12 puntos que cubría el intervalo de 1 a 4000 nM. Se utilizó un análisis no compartimental con Phoenix WinNonlin para estimar los parámetros farmacocinéticos, que incluyen el área bajo la curva, el aclaramiento y la semivida. La dosis administrada se confirmó mediante el análisis del material de dosificación residual por UPLC-UV en relación con una muestra de calibración de un solo punto. Los resultados de estos estudios se presentan en el cuadro 11.

Tabla 11

Número de compuesto	C _{máx} (µM)	AUC 0-última	AUC 0-24 (µM X hr)	PK: T _{máx} (hr)
---------------------	-----------------------	--------------	--------------------	---------------------------

		($\mu\text{M} \times \text{hr}$)		
Ejemplo 1	6,1	78	78	8
Ejemplo 15	36	140	140	1
Ejemplo 30	13	150	150	0,5
Ejemplo 31	74	740	740	1,7
Ejemplo 32	39	390	390	4,7
1-3	13	83	83	0,83
1-4	8,6	120	120	6,7
1-8	48	650	650	8
3-4	30	230	230	3,3
3-19	46	220	220	0,83
4-366	44	290	290	1
4-399	19	230	230	3,7
4-400	61	640	640	1,3
4-402	14	150	150	2
4-403	15	130	130	2,3
4-409	25	280	280	2,7
4-414	11	140	140	4

EJEMPLO 50

ENSAYO DE PERMEABILIDAD VASCULAR CON AZUL DE EVANS

C57BL/6J de 8-10 semanas de edad (cepa 000664; Jackson Laboratories) o MrgprX2 knockin (Mrgb2KI; Escient Pharmaceuticals Inc.) se anestesiaron con isoflurano y se afeitaron en el dorso 5-6 días antes del inicio del estudio. El día del estudio, se administró a los ratones una dosis de 100, 30, 20, 10 o 3 mg/kg de vehículo o de EP8615 3 horas antes de la inyección de azul de Evans. Se inmovilizó a los animales y se les inyectó por vía intravenosa (IV) 200 μl de azul de Evans al 1 % (N.º Cat 314-13-6; Fisher Chemical) en solución salina al 0,9 %, antes de someterse en isoflurano. Diez minutos después de las inyecciones intravenosas se mantuvo a los animales bajo anestesia y se les inyectó por vía intradérmica 25 μl de vehículo PBS, cortistatina-14 (C-14; 300 nM; N.º Cat 3374; Tocris Bioscience); Icatibant (HOE-140; 38 μM ; N.º Cat 3014; Tocris Bioscience) o anti-IgE de ratón de cabra (50 $\mu\text{g/ml}$; ab9162; Abcam). Diez minutos después de la inyección intradérmica, los animales se fotografiaron y se sacrificaron. La piel alrededor del lugar de la inyección se perforó con un punzón dérmico circular de 8 mm, se pesó y se colocó en tubos Eppendorf de 1,5 ml. El colorante azul de Evans se extrajo del tejido añadiendo 1 ml de formamida (BP227-500; Fisher Scientific)

en el tubo, que se agitó en vórtex, se cubrió con papel de aluminio y se colocó a 55 °C durante la noche. A continuación, se colocaron 200 μ l de colorante extraído en formamida en una placa de 96 cavidades por duplicado junto con una curva estándar de patrones de concentración conocida de azul de Evans. La placa se leyó a 620 nM en un lector de placas y los resultados se expresaron como μ g de colorante por mg de tejido. Las pruebas estadísticas se realizaron con el programa Graphpad Prism 8 (Graphpad Software). Los datos se expresan como media y error estándar de la media. Se utilizaron pruebas t no apareadas para comparar las diferencias estadísticas entre los grupos.

Las diversas formas de realización descritas anteriormente se pueden combinar para proporcionar formas de realización adicionales. Todas las patentes estadounidense, publicaciones de solicitud de patente estadounidense, solicitudes de patente estadounidense, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones sin patente de referencia en la presente memoria descriptiva y/o enumeradas en la hoja de datos de la solicitud se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Se pueden modificar aspectos de las formas de realización, si es necesario para emplear conceptos de las diversas patentes, solicitudes y publicaciones para proporcionar aun otras formas de realización.

Se pueden hacer estos y otros cambios a las formas de realización en vista de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no deben interpretarse en el sentido de que limitan las reivindicaciones de las formas de realización específicas divulgadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, sino que deben interpretarse en el sentido de que incluyen todas las formas de realización posibles junto con el alcance completo de los equivalentes para los cuales son elegibles tales reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no están limitadas por la divulgación.