República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021010644-8 A2

(22) Data do Depósito: 06/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 28/09/2021

(54) Título: COMPOSTO, ESTEREOISÔMERO, TAUTÔMERO, HIDRATO, DERIVADO DE N-ÓXIDO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES TIPO II, ATROFIA MUSCULAR E CÂNCER E PARA REDUÇÃO DE PERDA DE MASSA MUSCULAR EM UM INDIVÍDUO, E, INIBIDOR DE USP19

(51) Int. Cl.: A61P 3/04; A61P 3/10; A61P 21/00; C07D 401/06; C07D 401/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2019 GB 1819937.2; 07/08/2019 GB 1911311.7; 28/03/2019 GB 1904339.7.

(71) Depositante(es): ALMAC DISCOVERY LIMITED.

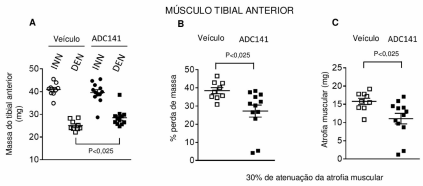
(72) Inventor(es): JAMES SAMUEL SHANE ROUNTREE; STEVEN KRISTOPHER WHITEHEAD; ADAM PIOTR TREDER; LAUREN EMMA PROCTOR; STEVEN DAVID SHEPHERD; FRANK BURKAMP; JOANA RITA CASTRO COSTA; COLIN O'DOWD; TIMOTHY HARRISON; MATTHEW DUNCAN HELM; EWELINA ROZYKA; AARON CRANSTON; XAVIER JACQ.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019053457 de 06/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/115501 de 11/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 01/06/2021

(57) Resumo: COMPOSTO, ESTEREOISÔMERO, TAUTÔMERO, HIDRATO, DERIVADO DE N-ÓXIDO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES TIPO II, ATROFIA MUSCULAR E CÂNCER E PARA REDUÇÃO DE PERDA DE MASSA MUSCULAR EM UM INDIVÍDUO, E, INIBIDOR DE USP19. São providos inibidores de USP19, métodos para tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes usando os compostos inibidores de USP19, assim como os compostos para uso em métodos para tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes. São providos também métodos para tratar atrofia muscular, por exemplo, caquexia ou sarcopenia com os compostos inibidores de USP19, além dos compostos para uso nos métodos para tratamento de atrofia muscular.



COMPOSTO, ESTEREOISÔMERO, TAUTÔMERO, HIDRATO, DERIVADO DE N-ÓXIDO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES TIPO II, ATROFIA MUSCULAR E CÂNCER E PARA REDUÇÃO DE PERDA DE MASSA MUSCULAR EM UM INDIVÍDUO, E, INIBIDOR DE USP19

Campo da invenção

[001] A presente invenção diz respeito a inibidores da protease específica da ubiquitina 19 (USP19) e a métodos de utilização dos mesmos.

Fundamentos da invenção

[002] Ao longo da década passada, a ubiquitinação de proteínas surgiu como uma modificação pós-traducional importante com funções em uma pletora de processos celulares incluindo, entre outros, proteólise, expressão gênica, reparo do DNA, resposta imune, metabolismo ou regulação do ciclo celular. A desregulação do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) foi também implicado na patogênese de múltiplas doenças humanas, incluindo, entre outras, câncer (Hoeller D. *et al*., *Nat. Rev. Cancer* (2006), 6, 776-788), infecção viral (Gao *et al*., *J. Physiol., Pharmacol*. (2006), 84, 5-14), transtornos metabólicos neurodegenerativos (Loosdregt J. *et al*., *Immunity* (2013), 39, 259-271; Rubinsztein D., *et al*., *Nature* (2006), 443, 780-786), bem como condições clínicas relacionadas ao sistema imune ou inflamatórias (Wang J. *et al*., *J. Cell Immunol*. (2006), 3, 255-261; Corn J. *et al*., *Nat. Struct. & Mol. Biol*. (2014), 21, 297-300; Nicholson B. *et al*., *Cell Biochem. Biophys*. (2013), 60, 61-68).

[003] A aprovação e sucesso clínico dos inibidores do proteassoma Velcade® (bortezomibe) ou Kyprolis® (carfilzomibe) para o tratamento de linfoma das células do manto (LCM) e mieloma múltiplo (MM) validaram o UPS como um alvo contra câncer acessível para intervenção farmacológica.

Apesar de eficazes, a sua utilidade clínica tem sido, contudo, gravemente limitada devido à baixa seletividade e questões relativas à toxicidade aguda. Ao inibirem o proteassoma 26S, os inibidores atuais do proteassoma prejudicam indiscriminadamente a proteólise tanto em células cancerígenas como normais e são caracterizados por um índice terapêutico baixo. Para contornar essa questão, uma abordagem alternativa promissora pode ser atingir o UPS a montante do proteassoma. A interferência no maquinário de conjugação/desconjugação da ubiquitina (Ub), por exemplo, no nível das proteases específicas da ubiquitina (USPs), permitiria o desenvolvimento de agentes terapêuticos melhorados com especificidade aprimorada e perfis reduzidos de toxicidade.

[004] As USPs constituem a maior subfamília da família das enzimas deubiquitinantes (DUBs) com mais de 60 membros na família relatados até o momento (Komander D. *et al*., *Nat. Rev. Mol.* (2009), 10, 550-563; Clague M. *et al*., *Physiol. Rev*. (2013), 93, 1289-1315). As USPs são tipicamente cisteína proteases que catalisam a remoção de Ub de substratos de alvo específico, impedindo, assim, a sua degradação induzida pelo proteassoma, ou regulando a sua ativação e/ou localização subcelular (Colland F. *et al*., *Biochimie* (2008), 90, 270-283; Nicholson B. *et al*., *Cell Biochem. Biophys*. (2013), 60, 61-68). É agora bem estabelecido que as USPs regulam a estabilidade e ativação de inúmeras proteínas envolvidas na patogênese de doenças humanas, incluindo oncogenes e supressores de tumores. Assim, as USPs representam uma classe emergente e atraente como alvo para intervenção farmacológica.

[005] Entre todas as USPs, USP19 é um membro importante por sua associação com várias vias importantes com implicações para condições patológicas, incluindo, entre outros, câncer, neurodegeneração e doenças degenerativas, bem como resposta imune antiviral. USP19 é expressa em múltiplas isoformas que variam de comprimento de 71,09 kDa (isoforma 2) a

156,03 kDa (isoforma 5), sendo o tamanho da sequência canônica (isoforma 1) igual a 145,65 kDa (uniprot.org). A localização celular de USP19 pode ser citosólica ou ligada ao retículo endoplasmático (Lee J. *et al*., *J. Biol. Chem.* (2014), 289, 3510-3507; Lee J. *et al*., *Nat. Cell Biol.* (2016), 18, 765-776). Quando localizada no retículo endoplasmático, USP19 é um componente fundamental da via de degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) (Hassink B. *et al*., *EMBO J.* (2009), 10, 755-761; Lee J. *et al*., *J. Biol. Chem.* (2014), 289, 3510-3507; Lee J. *et al*., *Nat. Cell Biol.* (2016), 18, 765-776). Especificamente, USP19 está envolvida nas etapas finais do maquinário de controle da qualidade de proteínas, resgatando substratos para ERAD que voltaram a ser translocalizados no citosol. USP19 também demonstrou regular a estabilidade das E3 ligases MARCH6 e HRD1 (Nakamura N. *et al*., *Exp. Cell Res.* (2014), 328, 207-216; Harada K. *et al*., *Int. J. Mol. Sci.* (2016), 17, E1829). Além disso, USP19 foi recentemente implicada na estabilização de múltiplos e potencialmente importante substrato proteicos. Por exemplo, USP19 interage com as proteínas SIAH para resgatar HIF1α da degradação sob condições hipóxicas (Altun M. *et al*., *J. Biol. Chem*. (2012), 287, 1962-1969; Velasco K. *et al*., *Biochem. Biophys. Res. Commun*. (2013), 433, 390-395). USP19 também estabiliza a KPC1 ubiquitina ligase que está envolvida na regulação do inibidor de quinase dependente de ciclina p27Kip1 (Lu Y. *et al*., *Mol. Cell Biol*. (2009), 29, 547-558). O *knockout* (inativação gênica) de USP19 por RNAi leva ao acúmulo de p27Kip1 e inibição da proliferação celular (Lu L. *et al*., *PLoS ONE* (2011), 6, e15936). USP19 também demonstrou interagir com os inibidores de apoptose (IAPs) incluindo c-IAP1 e c-IAP2 (Mei Y. *et al*., *J. Biol. Chem*. (2011), 286, 35380-35387). O *knockdown* (silenciamento gênico) de USP19 diminui os níveis totais desses c-IAPs enquanto a superexpressão aumenta os níveis de BIRC2/cIAP1 e BIRC3/cIAP2. O *knockdown* de USP19 também reforça a ativação de caspases induzida por TNFα e apoptose de maneira dependente de

BIRC2/c-IAP1 e BIRC3/c-IAP2. Além de algum envolvimento direto em regular a resposta à hipóxia e estresse do retículo endoplasmático, USP19 foi também implicada recentemente como regulador positivo da autofagia e regulador negativo da sinalização de interferon tipo I (IFN, resposta imune antiviral) por desubiquitinação de Beclin-1. USP19 demonstrou estabilizar Beclin-1 em nível pós-traducional ao remover as cadeias de ubiquitina ligada a K11 de Beclin-1 na Lisina 437 (Jin S. *et al*., *EMBO J*. (2016), 35, 866-880). USP19 regula negativamente a via de sinalização de IFN tipo I, ao bloquear a interação RIG-I-MAVS de maneira dependente de Beclin-1. A depleção de USP19 ou Beclin-1 inibe o fluxo autofágico e promove a sinalização de IFN tipo I IFN bem como a imunidade celular antiviral (Jin S. *et al*., *EMBO J*. (2016), 35, 866-880; Cui J. *et al*., *Autophagy* (2016), 12, 1210-1211). Achados recentes também indicam que USP19 pode afetar negativamente a sinalização celular antiviral de IFN tipo I ao regular o substrato TRAF3 (Gu Z. *et al*., *Future Microbiol.* (2017), 12, 767-779). USP19 foi também implicada recentemente na via de sinalização Wnt ao estabilizar o co-receptor LRP6 (Perrody E. *et al*., *eLife* (2016), 5, e19083) e nos processos de reparo do DNA, mais particularmente a estabilidade e integridade cromossômica, regulando as proteínas HDAC1 e HDAC2 (Wu M. *et al*., *Oncotarget* (2017), 8, 2197-2208).

[006] Além do câncer e condições associadas, USP19 foi vinculada, em estudos de *knockout* gênico, a síndromes de perda muscular e outros transtornos associados à atrofia de músculos esqueléticos (Wing S., *Int. J. Biochem. Cell Biol*. (2013), 45, 2130-2135; Wing S. *et al*., *Int. J. Biochem. Cell Biol*. (2016), 79, 426-468; Wiles B. *et al*., *Mol. Biol. Cell* (2015), 26, 913-923; Combaret L. *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* (2005), 288, E693-700, cada um dos mesmos aqui incorporado por referência). A atrofia muscular associada com condições, tais como caquexia, é conhecida por prejudicar a qualidade de vida e a resposta à terapia, aumentando a morbidade

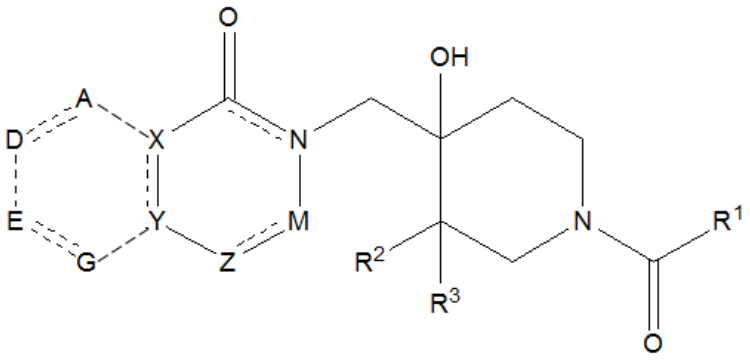
e mortalidade de pacientes com câncer. A atrofia muscular está associada também com outras enfermidades graves como HIV/AIDS, insuficiência cardíaca, artrite reumatoide e doença pulmonar obstrutiva crônica (Wiles B. *et al*., *Mol. Biol. Cell* (2015), 26, 913-923). A atrofia muscular é igualmente uma característica proeminente do envelhecimento.

[007] Além das condições patológicas acima, USP19 pode também ter implicações na patogênese de doenças degenerativas incluindo, entre outras, doença de Parkinson e outros transtornos de transmissão semelhantes aos causados por príons, ao regular substratos importantes como α-sinucleína ou proteínas contendo poliglutamina, Ataxina3, Huntington (He W. *et al*., *PLoS ONE* (2016), 11, e0147515; Bieri G. *et al*., *Neurobiol Dis.* (2018), 109B, 219-225). A regulação de coronina 2A (CORO2A) através da atividade de USP19 revelou afetar a atividade de repressão transcricional do receptor de ácido retinoico (RAR), sugerindo que USP19 pode também estar envolvida na regulação da adipogênese mediada por RAR (Lim K. *et al.*, *Oncotarget* (2016), 7, 34759-34772).

[008] As conexões estabelecidas e sempre crescentes entre USP19 e inúmeras proteínas envolvidas em patologias humanas indicam que inibidores de pequenas moléculas de USP19 podem ter amplas aplicações terapêuticas benéficas para saúde humana. No entanto, até o momento, nenhum inibidor direcionado a USP19 foi relatado e a identificação de tais inibidores com potencial semelhante ao de fármacos permanece, portanto, de primordial importância e alta prioridade.

Sumário da invenção

[009] Em um primeiro aspecto, provê-se um composto de fórmula(I):



(I)

em que:

R1 é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, alquilcicloalquila C4-C10 opcionalmente substituída, alquilarila C6-C10 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C8 opcionalmente substituída, NRaRb, NRaCH2Rb, ORa ou OCH2Ra, em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C2-C8 opcionalmente substituída e em que, quando R1 é NRaCH2Rb, o grupo metileno pode ser opcionalmente substituído com CF3, ou em que R1 é NRaRb e Ra e Rb formam em conjunto um heterociclo C2-C9 opcionalmente substituído juntamente com o N ao qual são conectados;

R2 e R3 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou formam em conjunto uma cicloalquila ou heterocicloalquila C3-C6 com o carbono ao qual são conectados;

X é ausente, C, CR4a, CR4aR4b, N, NR4a ou C=O,

em que R4a e R4b são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída ou halo;

ou em que R4a e R4b formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Y é C, CR5, CR5R6, N, NR5 ou O,

em que R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, CH2OH, NR'R'', NS(O)R'R'', SO2R', COR', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'', OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9 e heteroarila C3-C8, ou em que R5 é NR'R'' e R' e R'' formam em conjunto uma heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída incluindo o nitrogênio ao qual são conectados;

ou em que R5 e R6 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Z é N, NR7, C, CR7, CR7R8 ou C=O,

em que R7 e R8 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, C(O)ORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

ou em que R7 e R8 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é ausente, C, CR13 ou CR13R14, em que R13 e R14 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou em que R13 e R14 formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila

C3-C6 juntamente com o carbono ao qual são conectados; e

A é CR9, CHR9, N, NR9, S ou O,

D é CR9, CHR9, N ou NR9,

G é ausente, CR9, CHR9 ou N,

em que R9 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, CF3, e OR*, em que R* é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente substituída, por exemplo, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída,

E é CR10, CHR10, N, NR10, S ou O,

em que R10 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, SRx, ORx, NRxRy e NS(O)RxRy, S(O)(Rx)NRy,

em que Rx e Ry são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, COOH, amido, ciano, alceno C2-C6, alcino C2-C6, ou em que Rx e Ry formam em conjunto uma heterocicloalquila C4-C6 opcionalmente substituída juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados;

ou A, D, E e G são todos ausentes e X, Y, Z e M são definidos acima e

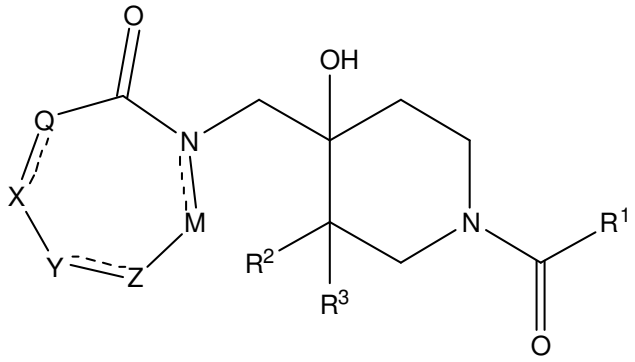
opcionalmente em que ambos, X e M, são ausentes ou

opcionalmente em que Y e Z formam em conjunto uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6 ou Z e M formam em conjunto uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6;

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0010] Em um segundo aspecto, provê-se um composto de acordo

com a fórmula (Ia):



(Ia)

em que Q é selecionado a partir de CR11, CR11R12, NR11 ou O, em que R11 e R12 são selecionados independentemente a partir de H, OH, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C4-C8, ou em que R11 e R12 formam em conjunto um carbociclo C3-C5 opcionalmente substituído em conjunto com o C ao qual são conectados,

e em que cada um dentre X, Y, Z e M são presentes e como definidos acima, em que o anel QXYZM é alifático ou aromático, preferivelmente alifático;

e em que R1, R2 e R3 são como definidos acima;

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0011] Em um terceiro aspecto, provê-se uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto, ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0012] USP19 foi associada com várias doenças e condições, incluindo (entre outros) câncer e condições neoplásicas. O *knockout* de USP19 por RNAi leva ao acúmulo de p27Kip1 e inibição da proliferação celular (Lu L. *et al*., *PLoS ONE* (2011), 6,e15936). USP19 também

demonstrou interagir com os inibidores de apoptose (IAPs) incluindo c-IAP1 e c-IAP2 (Mei Y. *et al*., *J. Biol. Chem*. (2011), 286, 35380-35387). O *knockdown* de USP19 diminui os níveis totais desses c-IAPs enquanto a superexpressão aumenta os níveis de ambos, BIRC2/cIAP1 e BIRC3/cIAP2. O *knockdown* de USP19 também reforça a ativação de caspases induzida por TNFα e apoptose de maneira dependente de BIRC2/c-IAP1 e BIRC3/c-IAP2. USP19 foi também implicada recentemente na via de sinalização Wnt ao estabilizar o co-receptor LRP6 (Perrody E. *et al*., *eLife* (2016), 5, e19083) e nos processos de reparo do DNA, mais particularmente a estabilidade e integridade mitocondrial, ao regular as proteínas HDAC1 e HDAC2 (Wu M. *et al*., *Oncotarget* (2017), 8, 2197-2208).

[0013] Adicionalmente, demonstra-se no presente que o composto inibidor de USP19, como descrito em relação ao primeiro aspecto, inibe a permeabilidade celular e potente envolvimento do alvo em linhagens de células cancerosas. A permeabilidade celular e envolvimento do alvo em células cancerosas é comparável àqueles observados em células musculares. Como aqui demonstrado, os inibidores de USP19 exibem potentes efeitos terapêuticos *in vivo* na atrofia muscular. Assim, por extensão, como se vê envolvimento semelhante do alvo em células cancerosas, é de se esperar que os inibidores farmacológicos USP19 serão eficazes em exercer efeitos terapêuticos no câncer, em decorrência da associação de USP19 e processos oncogênicos descritos acima.

[0014] Estudos *in vivo* também demonstraram que camundongos desprovidos do gene de USP19 (camundongos KO para USP19) exibiram uma diminuição na massa de gordura quando alimentados com uma dieta rica em gordura (Coyne E, *et al*. *Diabetologia.* 2018 Nov 1. doi: 10.1007/s00125-018-4754-4., que é aqui incorporado por referência). Camundongos KO para USP19USP19 KO também exibiram maior tolerância à glicose e maior sensibilidade à insulina quando alimentados com uma dieta rica em gordura.

[0015] Esses estudos de *knockout* gênico descrevem uma conexão entre USP19 e obesidade, bem como USP19 e sensibilidade à insulina. No entanto, nenhum estudo *in vivo* já descrito demonstra que inibidores farmacológicos de USP19 sejam uma abordagem eficaz para o tratamento de obesidade. Do mesmo modo, nenhum estudo *in vivo* já demonstrou que inibidores farmacológicos de USP19 possam ser eficazes em aumentar a sensibilidade à insulina.

[0016] USP19 está também implicada na atrofia muscular, síndromes de perda muscular e outros distúrbios de atrofia de músculos esqueléticos (Wing S., *Int. J. Biochem. Cell Biol*. (2013), 45, 2130-2135; Wing S. *et al*., *Int. J. Biochem. Cell Biol*. (2016), 79, 426-468; Wiles B. *et al*., *Mol. Biol. Cell* (2015), 26, 913-923; Combaret L. *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* (2005), 288, E693-700). Isso foi corroborado, por exemplo, por estudos que demonstraram que o silenciamento de USP19 induziu a expressão de proteínas miofibrilares e promoveu a miogênese (Sundaram P. *et al*., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. (2009), 297, E1283-90; Ogawa M. *et al.*, *J. Biol. Chem*. (2011), 286, 41455-41465; Ogawa M. *et al*., *J. Endocrinol*. (2015), 225, 135-145).

[0017] Estudos de *knockout* demonstraram que camundongos desprovidos do gene de USP19 eram resistentes à perda muscular em resposta tanto a glicocorticoides, uma causa sistêmica comum de atrofia muscular, como em resposta à desnervação, um modelo de atrofia por desuso (Bedard N. *et al*., *FASEB J.* (2015), 29, 3889-3898, que é aqui incorporado por referência).

[0018] Esses estudos de *knockout* descrevem uma conexão entre USP19 e atrofia muscular. No entanto, nenhum estudo *in vivo* já descrito demonstra que inibidores farmacológicos de USP19 sejam uma abordagem eficaz para o tratamento de condições com perda muscular (por exemplo, caquexia e sarcopenia).

[0019] Como estabelecido nos Exemplos em anexo, demonstra-se aqui pela primeira vez que o tratamento farmacológico com um inibidor de USP19 pode induzir efeitos terapêuticos em um modelo do tipo selvagem *in vivo*.

[0020] Especificamente, demonstra-se pela primeira vez que inibidores de USP19 reduzem a deposição de gordura em um modelo *in vivo*, indicando que inibidores de USP19 podem ser um tratamento eficaz para obesidade.

[0021] Do mesmo modo, demonstra-se aqui pela primeira vez que inibidores de USP19 podem reduzir a perda da massa muscular em um modelo *in vivo* de atrofia muscular.

[0022] Do mesmo modo, demonstra-se aqui pela primeira vez que inibidores de USP19 podem tratar os sintomas de resistência à insulina, conforme indicado por uma melhorada resposta à glicose.

[0023] Deste modo, em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de obesidade. Em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de atrofia muscular. Em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de resistência à insulina. Em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de diabetes tipo II. Em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de câncer.

[0024] Em um aspecto adicional, provê-se um método para tratamento de câncer, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo II e/ou atrofia muscular, o qual compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um inibidor de USP19.

[0025] Os compostos de acordo com a invenção são capazes de inibir seletivamente a atividade de USP19. Os Exemplos demonstram adicionalmente que compostos que potencialmente inibem a atividade de USP19 podem ser compostos terapêuticos eficazes. Os compostos da

invenção são, portanto, adequados para uso em métodos de tratamento. As indicações adequadas para o tratamento com compostos da invenção incluem: o tratamento e prevenção de câncer e condições neoplásicas; condições imunológicas e inflamatórias, por exemplo, por promoção da resposta imune antiviral; tratamento e prevenção de atrofia muscular, por exemplo, caquexia e sarcopenia; tratamento e prevenção de obesidade; tratamento e prevenção de resistência à insulina, por exemplo, diabetes; tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas incluindo doença de Parkinson e outros transtornos à base de príons.

[0026] Por conseguinte, em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto, ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto, para uso em terapia.

[0027] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou prevenção de câncer. Em certas modalidades preferidas, o câncer a ser tratado é câncer de mama ou neuroblastoma.

[0028] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou prevenção de atrofia muscular, opcionalmente caquexia ou sarcopenia.

[0029] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou prevenção de obesidade.

[0030] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou

prevenção de resistência à insulina.

[0031] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou prevenção de diabetes tipo II.

[0032] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento ou prevenção de doença de Parkinson.

[0033] Em um aspecto adicional, provê-se um método para tratamento de câncer, o qual compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto.

[0034] Em um aspecto adicional, provê-se um método para tratamento de atrofia muscular, o qual compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto.

[0035] Em um aspecto adicional, provê-se um método para tratamento de doença de Parkinson, o qual compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto ou uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto.

[0036] Os compostos podem ser usados em monoterapia ou em terapia combinada com radiação e/ou agentes terapêuticos adicionais.

[0037] Outras modalidades preferidas dos compostos aqui providos aparecem por todo o relatório descritivo e, em particular, nos exemplos. São especialmente preferidos aqueles compostos nomeados com maior atividade quando testados. Compostos com maior atividade são mais preferidos do que aqueles com menor atividade.

[0038] Cada aspecto ou modalidade como aqui definidos podem ser

combinados com qualquer/quaisquer outro(s) aspecto(s) ou modalidade(s) a menos que claramente indicado o contrário. Especificamente, qualquer característica indicada como preferida ou vantajosa pode ser combinada com qualquer outra característica ou características indicadas como preferidas ou vantajosas.

Breve descrição das figuras

[0039] **Figura 1:** Efeito da inibição farmacológica de USP19 sobre a massa do músculo tibial anterior. (A) Massa do músculo tibial anterior (mg) de camundongos tratados com veículo ou o composto inibidor de USP19 ADC-141. A massa é fornecida para o músculo do membro que havia sido submetido à desnervação do nervo ciático (DEN) e também do membro inervado (INN). (B) Porcentagem de perda de massa do músculo tibial anterior como um resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e com o inibidor de USP19 (ADC-141). A porcentagem é calculada como uma proporção do músculo do membro inervado do mesmo camundongo. (C) Perda de massa do músculo tibial anterior (em mg) como um resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e com o inibidor de USP19 (ADC-141). $P < 0,025$.

[0040] **Figura 2:** Efeito da inibição farmacológica de USP19 sobre a massa do músculo gastrocnêmio. (A) Massa do músculo gastrocnêmio (mg) de camundongos tratados com veículo ou com o composto inibidor de USP19 ADC-141. A massa é fornecida para o músculo do membro que havia sido submetido à desnervação do nervo ciático (DEN) e também do membro inervado (INN). (B) Porcentagem de perda da massa do músculo gastrocnêmio como um resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e com o inibidor de USP19 (ADC-141). A porcentagem é calculada como uma proporção do músculo do membro inervado do mesmo camundongo. (C) Perda de massa do músculo gastrocnêmio (em mg) como um resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e com o

inibidor de USP19 (ADC-141).

[0041] **Figura 3:** (A) Efeito da inibição farmacológica de USP19 sobre a massa de gordura. O coxim de gordura do epidídimo foi coletado de camundongos tratados com veículo e com o inibidor de USP19 (ADC-141), sendo que os camundongos tratados com o inibidor de USP19 mostraram uma redução significativa na massa de gordura. (B) Efeito da inibição farmacológica de USP19 sobre a massa do fígado. Foi coletado o fígado de camundongos tratados com veículo e com o inibidor de USP19 (ADC-141). Foi observado um aumento na massa do fígado, provavelmente em decorrência do acúmulo do composto medicamentoso no fígado. (C) Variação percentual no peso corporal global em camundongos DIO tratados com veículo. Inibidor de USP19 5 mg/kg ip 2x/dia, Inibidor de USP19 25 mg/kg ip 2x/dia ou controle positivo liraglutida 0,1 mg/kg sc 2x/dia (barras da esquerda para a direita, respectivamente); (D) Variação percentual na massa magra global e (E) variação percentual na massa de gordura global em camundongos tratados com veículo, inibidor de USP19 5 mg/kg, inibidor de USP19 25 mg/kg, e liraglutida (esquerda para direita, respectivamente). ***p<0,001 *versus* veículo.

[0042] **Figura 4**: Análise da composição corporal de camundongos em um modelo de obesidade induzida por dieta, tratados com inibidor de USP19 ACD-141 ou liraglutida. Todos os camundongos foram alimentados com uma dieta rica em gordura e tratados como indicado. Foram determinados resultados para massa total dos tecidos, gordura corporal total e porcentagem de proteína no corpo. A porcentagem de cinzas na carcaça foi igualmente determinada. As medias são ajustadas para diferenças no peso corporal entre os grupos de tratamento no Dia 1. As barras de erro mostram SEM. *** p<0,001, ** p<0,01.

[0043] **Figura 5:** Envolvimento de células alvo pelo composto inibidor de USP19 em linhagens celulares de câncer de mama, neuroblastoma

e de músculo esquelético. EC50 foi determinada por densitometria.

[0044] **Figura 6:** Resposta ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em camundongos obesos. (A) Linha do tempo da resposta da glicose plasmática em camundongos controle tratados com veículo (círculos), inibidor de USP19 5 mg/kg ip 2x/dia (triângulo), inibidor de USP19 25 mg/kg ip 2x/dia (círculo escuro) ou controle positivo liraglutida 0,1 mg/kg sc 2x/dia (losango); (B) AUC de glicose (mM.h) e (C) AUC de insulina (ng.h/mL) para veículo, inibidor de USP19 5 mg/kg, inibidor de USP19 25 mg/kg e liraglutida (esquerda para direita, respectivamente). ** p<0,01 *versus* veículo; ***p<0,001 *versus* veículo.

Descrição detalhada da invenção

[0045] A menos que definido de outra forma no presente, os termos científicos e técnicos usados em conexão com a presente invenção terão os significados que são comumente entendidos pelos técnicos no assunto. O significado e alcance dos termos devem ser claros, contudo, no caso de qualquer ambiguidade latente, as definições aqui fornecidas prevalecem sobre a definição em qualquer dicionário ou extrínseca.

[0046] Neste relatório descritivo e nas reivindicações anexadas, a menos que especificado o contrário, os termos a seguir têm o significado indicado:

O termo “grupo alquila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo tipicamente 1 a 15 átomos de carbono, como 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de carbono. Um grupo “alquila Cn” refere-se a um grupo alifático contendo n átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquila C1-C10 contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. A ligação ao grupo alquila ocorre através de um átomo de carbono. Os exemplos de tais substituintes incluem metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butilaa, pentila (ramificado ou não ramificado), hexila

(ramificado ou não ramificado), heptila (ramificado ou não ramificado), octila (ramificado ou não ramificado), nonila (ramificado ou não ramificado) e decila (ramificado ou não ramificado).

[0047] O termo “grupo alquenila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de tais substituintes incluem etenila (vinila), 1-propenila, 3-propenila, 1,4-pentadienila, 1,4-butadienila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, pentenila e hexenila.

[0048] O termo “grupo alquinila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de tais substituintes incluem etinila, 1-propinila, 3-propinila, 1-butinila, 3-butinila e 4-butinila.

[0049] O termo “grupo heteroalquila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila de cadeia reta ou ramificada contendo tipicamente 1 a 15 átomos, como 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4 átomos, em que pelo menos um dos átomos é um heteroátomo (ou seja, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), sendo que os demais átomos são átomos de carbono. Um grupo “heteroalquila Cn” refere-se a um grupo alifático contendo n átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. Por exemplo, um grupo heteroalquila C1-C10 contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono além de um ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. A ligação ao grupo heteroalquila ocorre através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo.

[0050] O termo “grupo heteroalquenila” (isoladamente ou em

combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e tipicamente 2 a 15 átomos; como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos, em que pelo menos um dos átomos é um heteroátomo (ou seja, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), sendo que os demais átomos são átomos de carbono. Um grupo "heteroalquenila Cn" refere-se a um grupo alifático contendo n átomos de carbono e um ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. Por exemplo, um grupo heteroalquenila C2-C10 contém 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono além de um ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. A ligação ao grupo heteroalquenila ocorre através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo.

[0051] O termo "grupo heteroalquinila" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono, em que pelo menos um dos átomos é um heteroátomo (ou seja, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), sendo que os demais átomos são átomos de carbono. Um grupo "heteroalquinila Cn" refere-se a um grupo alifático contendo n átomos de carbono e uma ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. Por exemplo, um grupo heteroalquinila C2-C10 contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono além de um ou mais heteroátomos, por exemplo, um heteroátomo. A ligação ao grupo heteroalquinila ocorre através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo.

[0052] O termo "grupo carbociclila" (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto cíclico saturado (ou seja, "cicloalquila"), cíclico parcialmente saturado (ou seja, "cicloalquenila") ou completamente insaturado (ou seja, "arila") contendo de 3 a 14 átomos do anel de carbono ("átomos do anel" são os

átomos ligados juntos para formar o anel ou anéis de um substituinte cíclico). Um carbociclila pode ser uma estrutura de um único anel (monocíclica) ou policíclica.

[0053] Um carbociclila podem ser uma estrutura de um único anel, que contém tipicamente 3 a 8 átomos do anel, mais tipicamente 3 a 7 átomos do anel e mais tipicamente 5 a 6 átomos do anel. Os exemplos de tais carbociclilas de um único anel incluem ciclopropila (ciclopropanila), ciclobutila (ciclobutanila), ciclopentila (ciclopentanila), ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexila (ciclo-hexanila), ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila e fenila. Um carbociclila pode ser, alternativamente, policíclico (ou seja, pode conter mais de um anel). Os exemplos de carbociclilas policíclicos incluem carbociclilas em ponte, fundidos e espirocíclicos. Em um carbociclila espirocíclico, um átomo é comum a dois anéis diferentes. Um exemplo de carbociclila espirocíclico é espiropentanila. Em um carbociclila em ponte, os anéis compartilham pelo menos dois átomos comuns não adjacentes. Os exemplos de carbociclilas em ponte incluem biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo[2.2.1]hept-2-enila e adamantanila. Em um sistema de carbociclila fundido, dois ou mais anéis podem ser fundidos um ao outro, de modo que dois anéis compartilhem uma ligação comum. Os exemplos de carbociclilas de dois ou três anéis fundidos incluem naftalenila, tetrahidronaftalenila (tetralinila), indenila, indanila (dihidroindenila), antracenila, fenantrenila e decalinila.

[0054] O termo “grupo cicloalquila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto cíclico saturado contendo 3 a 14 átomos do anel de carbono. Uma cicloalquila pode ser um único anel de carbono, que contém tipicamente 3 a 8 átomos do anel de carbono e mais tipicamente 3 a 6 átomos do anel. Entende-se que a ligação a um grupo cicloalquila é através de um átomo do anel do grupo cicloalquila. Os exemplos de cicloalquilas de um único anel incluem

ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Uma cicloalquila pode ser, alternativamente, policíclica ou conter mais de um anel. As cicloalquilas policíclicas incluem cicloalquilas em ponte, fundidas e espirocíclicas.

[0055] O termo “alquilcicloalquila” refere-se a um substituinte cicloalquila anexado através de uma cadeia alquila. Os exemplos de substituinte alquilcicloalquila incluem ciclo-hexiletano, em que o ciclo-hexano é anexado através de um ligante etano. Outros exemplos incluem ciclopropiletano, ciclobutiletano, ciclopentiletano, ciclo-heptiletano, ciclo-hexilmetano. Em um alquilcicloalquila “Cn”, Cn inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no anel cicloalquila. Por exemplo, ciclo-hexiletano é um alquilcicloalquila C8.

[0056] O termo “grupo arila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um carbociclila aromático contendo de 5 a 14 átomos do anel de carbono, opcionalmente 5 a 8, 5 a 7, opcionalmente 5 a 6 átomos do anel de carbono. Um grupo “arila Cn” refere-se a um grupo aromático contendo n átomos de carbono. Por exemplo, um grupo arila C6-C10 contém 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. A ligação ao grupo arila ocorre através de um átomo de carbono. Um grupo arila pode ser monocíclico ou policíclico (ou seja, pode conter mais de um anel). No caso de anéis aromáticos policíclico, é necessário somente que um anel no sistema policíclico seja insaturado enquanto os demais anéis podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados. A ligação ao grupo arila ocorre através de um átomo de carbono contido no anel. Os exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, acridinila, indenila, indanila e tetrahidronatila.

[0057] O termo “arilalquila” refere-se a um substituinte arila anexado através de uma cadeia alquila. Os exemplos de um substituinte arilalquila incluem benzila e feniletano/etilbenzeno, em que a cadeia do etano liga-se ao grupo fenila no ponto de ligação. Em um arilalquila “Cn”, Cn inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no grupo arila. Por exemplo,

etilbenzeno é um arilalquila C8.

[0058] O termo “grupo heterociclila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma estrutura de anel saturado (ou seja, “heterocicloalquila”), parcialmente saturado (ou seja, “heterocicloalquenila”), ou completamente insaturado (ou seja, “heteroarila”) contendo, no total, 3 a 14 átomos do anel, em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo (ou seja, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), sendo que os demais átomos do anel são átomos de carbono. Um grupo heterociclila pode conter, por exemplo, um, dois, três, quatro ou cinco heteroátomos. A ligação ao grupo heterociclila pode ocorrer através de um átomo de carbono e/ou um ou mais heteroátomos que estão contidos no anel. Um heterociclila pode ser uma estrutura de um único anel (monocíclico) ou policíclico.

[0059] Um grupo heterociclila pode ser um único anel, que contém tipicamente de 3 a 7 átomos do anel, mais tipicamente de 3 a 6 átomos do anel, e ainda mais tipicamente 5 a 6 átomos do anel. Os exemplos de heterociclilas de um único anel incluem furanila, dihidrofuranila, tetrahidrofuranila, tiofenila (tiofuranila), dihidrotiofenila, tetrahidrotiofenila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolidinila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiazolinila, isotiazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiodiazolila, oxadiazolila (incluindo 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila (furazanila) ou 1,3,4-oxadiazolila), oxatriazolila, dioxazolila, oxatiolila, piranila, dihidropiranila, tetrahidropiranila, tiopiranila, tetrahidrotiopiranila, piridinila (azinila), piperidinila, diazinila (incluindo piridazinila (1,2-diazinila), pirimidinila (1,3-diazinila) ou pirazinila (1,4-diazinila)), piperazinila, triazinila (incluindo 1,3,5-triazinila,1,2,4-triazinila e 1,2,3-triazinila)), oxazinila (incluindo 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila ou 1,4-oxazinila)), oxadiazinila (incluindo 1,2,3-oxadiazinila, 1,2,4-oxadiazinila,

1,4,2-oxadiazinila ou 1,3,5-oxadiazinila)), morfolinila, azepinila, oxepinila, tiepinila e diazepinila.

[0060] Um grupo heterociclila pode ser, alternativamente, policíclico (ou seja, pode conter mais de um anel). Os exemplos de grupos heterociclila policíclico incluem grupos heterociclila em ponte, fundidos e espirocíclicos. Em um grupo heterociclila espirocíclico, um átomo é comum a dois anéis diferente. Em um grupo heterociclila em ponte, os anéis compartilham pelo menos dois átomos comuns não adjacentes. Em um grupo heterociclila de anéis fundidos, dois ou mais anéis podem ser fundidos juntos, de modo que dois anéis compartilhem uma ligação comum. Os exemplos de grupos heterociclila de anéis fundidos contendo dois ou três anéis incluem indolizinila, piranopirrolila, 4*H*-quinolizinila, purinila, naftiridinila, piridopiridinila (incluindo pirido[3,4-*b*]-piridinila, pirido[3,2-*b*]-piridinila ou pirido[4,3-*b*]-piridinila) e pteridinila. Outros exemplos de grupos heterociclila de anéis fundidos incluem grupos heterociclila benzo-fundidos, como indolila, isoindolila (isobenzazolila, pseudoisoindolila), indoleninila (pseudoindolila), isoindazolila (benzopirazolila), benzazinila (incluindo quinolinila (1-benzazinila) ou isoquinolinila (2-benzazinila)), ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzodiazinila (incluindo cinolinila (1,2-benzodiazinila) ou quinazolinila (1,3-benzodiazinila)), benzopiranila (incluindo cromanila ou isocromanila), benzofuranila, dihidrobenzofuranila e benzisoxazinila (incluindo 1,2-benzisoxazinila ou 1,4-benzisoxazinila).

[0061] O termo “grupo heterocicloalquila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heterociclila saturado. Um grupo “heterocicloalquila Cn” refere-se a um grupo alifático cíclico contendo n átomos de carbono além de pelo menos um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio. Por exemplo, um grupo heterocicloalquila C1-C10 contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos do anel de carbono além de pelo menos um heteroátomo. A ligação ao grupo heterocicloalquila ocorre através de um

átomo de carbono ou de um dos pelo menos um heteroátomo.

[0062] O termo “alquil-heterocicloalquila” refere-se a um substituinte heterocicloalquila anexado através de uma cadeia alquila. Em uma alquil-heterocicloalquila “Cn”, Cn inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no anel heterocicloalquila. Por exemplo, etilpiperidina é uma alquil-heterocicloalquila C7.

[0063] O termo “grupo heteroarila” (isoladamente ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um heterociclila aromático contendo de 5 a 14 átomos do anel. Um grupo “heteroarila Cn” refere-se a um grupo aromático contendo n átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Por exemplo, um grupo arila C2-C10 contém 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono além de pelo menos um heteroátomo. A ligação ao grupo heteroarila ocorre através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo. Um grupo heteroarila pode ser monocíclico ou policíclico. Um heteroarila pode ser um anel único ou 2 ou 3 anéis fundidos. Os exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem anéis de 6 membros como piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila e 1,3,5-, 1,2,4- ou 1,2,3-triazinila; anéis de 5 membros como imidazolila, furanila, tiofenila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, ou 1,3,4-oxadiazolila e isotiazolila. Os grupos heteroarila policíclicos podem ser 2 ou 3 anéis fundidos. Os exemplos de grupos heteroarila policíclicos incluem grupos de anéis fundidos com 6/5 membros como benzotiofuranila, benzisoxazolila, benzoxazolila e purinila; e grupos de anéis fundidos com 6/6 membros como benzopiranila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila e benzoxazinila. No caso de grupos heteroarila policíclicos, é necessário somente que um anel no sistema policíclico seja insaturado enquanto os demais anéis podem ser saturados, parcialmente saturados ou insaturados.

[0064] Um grupo heteroarila contendo nitrogênio é um grupo heteroarila no qual pelo menos um dentre um ou mais heteroátomos no anel é

nitrogênio.

[0065] O termo “heteroarilalquila” refere-se a um substituinte heteroarila anexado através de uma cadeia alquila. Os exemplos de um substituinte heteroarilalquila incluem etilpiridina, em que a cadeia do etano liga-se ao grupo piridina no ponto de ligação.

[0066] O termo “grupo amino” refere-se ao grupo -NRmRn. O grupo amino pode ser opcionalmente substituído. Em um grupo amino não substituído, Rm e Rn são hidrogênio. Em um grupo amino substituído, Rm e Rn podem ser, cada um independentemente, entre outros, hidrogênio, um grupo alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, alquil-heterocicloalquila, alcóxi, sulfonila, alquenila, alcanoíla, arila, arilalquila ou heteroarila, desde que ambos Rm e Rn não sejam hidrogênio. Em um grupo amino substituído, Rm e Rn podem ciclizar e formar um grupo amino cíclico, por exemplo, um grupo pirrolidina ou um grupo piperidina. Tal grupo amino cíclico pode incorporar outros heteroátomos, por exemplo, e formar um grupo piperazina ou morfolina. Tal grupo amino cíclico pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com um grupo amino, um grupo hidroxila ou um grupo oxo.

[0067] O termo grupo “aminoalquila” refere-se ao grupo -RaNRmRn, em que Ra é uma cadeia alquila como definida acima e NRmRn é um grupo amino opcionalmente substituído como definido acima. Grupo “aminoalquila Cn” refere-se a um grupo contendo n átomos de carbono. Por exemplo, um grupo aminoalquila C1-C10 contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. Quando o grupo amino do grupo aminoalquila é um grupo amino substituído, o número de átomos de carbono inclui quaisquer átomos de carbono nos grupos substituintes. A ligação ao grupo aminoalquila ocorre através de um átomo de carbono do grupo R alquila. Os exemplos de substituintes aminoalquila incluem metilamina, etilamina, metilaminometila, dimetilaminometila, metilaminoetila, dimetilaminoetila, metilpirrolidina e

etilpirrolidina

[0068] O termo “grupo amido” refere-se ao grupo -C(=O)-NR-. A ligação pode ser através do átomo de carbono ou de nitrogênio. Por exemplo, o grupo amido pode ser anexado como um substituinte através do átomo de carbono somente, em cujo caso, o átomo de nitrogênio átomo possui dois grupos R anexados (-C(=O)-NR2). O grupo amido pode ser ligado pelo átomo de nitrogênio somente, em cujo caso, o átomo de carbono possui um grupo R anexado (-NR-C(=O)R).

[0069] O termo sulfoximina refere-se a substituintes sulfoximina que são S-ligados ou N-ligados, ou seja, a ligação pode ser através do átomo de enxofre ou de nitrogênio. Por exemplo, o grupo sulfoximina pode ser anexado como um substituinte através do átomo de enxofre, em cujo caso, o enxofre possui um único grupo R além do grupo oxo e o átomo de nitrogênio anexado ao enxofre possui um grupo R anexado e o átomo de nitrogênio ligado ao enxofre possui um grupo R anexado – ou seja, o grupo é -S(O)(R)NR’. A título de exemplo adicional, o grupo sulfoximina pode ser anexado como um substituinte através do átomo de nitrogênio, in em cujo caso, o átomo de enxofre possui dois grupos E anexados além do grupo oxo – ou seja, o grupo é -NS(O)RR’. Em grupos sulfoximina não substituídos, cada um dentre R e R’ são H. Alternativamente, o grupo sulfoximina pode ser substituído em um ou ambos R e R’, por exemplo, para formar dimetil sulfoximina, onde ambos, R e R’, são metila.

[0070] O termo “éter” refere-se a um grupo -O-alquila ou um grupo -alquil-O-alquila, por exemplo, um grupo metóxi, um grupo metoximetila ou um grupo etoxietila. A(s) cadeia(s) alquila de um éter pode(m) ser cadeias lineares, ramificadas ou cíclicas. O grupo éter pode ser opcionalmente substituído (um “éter substituído”) com um ou mais substituintes. Um éter Cn refere-se a um grupo éter com n carbonos em todas as cadeias alquila do grupo éter. Por exemplo, um éter CH(CH3)-O-C6H11 é um grupo éter C8.

[0071] O termo “grupo alcóxi” refere-se a um grupo -O-alquila. O grupo alcóxi pode referir-se a cadeias de oxi-hidrocarboneto lineares, ramificadas ou cíclicas, saturadas ou insaturadas, incluindo, por exemplo, metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila, butoxila, *t*-butoxila e pentoxila. O grupo alcóxi pode ser opcionalmente substituído (um “alcóxi substituído”) com um ou mais substituintes do grupo alcóxi.

[0072] O termo “grupo arilóxi” refere-se a um grupo -O-arila, por exemplo, um grupo fenóxi. Um substituinte arilóxi pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com um halogênio.

[0073] O termo “alquil éster” refere-se a um grupo -C(O)OR, em que R é um grupo alquila como aqui definido. Um exemplo de alquil éster é metanoato de etila - ou seja, R é um grupo etila.

[0074] O termo “hidroxila” refere-se a um grupo -OH.

[0075] O termo “grupo oxo” refere-se ao grupo (=O), ou seja, um átomo de oxigênio substituinte conectado a outro átomo por uma ligação dupla. Por exemplo, um grupo carbonila (-C(=O)-) é um átomo de carbono conectado por uma ligação dupla a um átomo de oxigênio, ou seja, um grupo oxo anexado a um átomo de carbono. Os exemplos de substituintes carbonila incluem aldeídos (-C(=O)H), grupos acetila (-C(=O)CH3) e carboxila/ácido carboxílico (-C(=O)OH).

[0076] O termo “halo” refere-se a um substituinte selecionado a partir de cloro, flúor, bromo e iodo. De preferência, o substituinte halo é selecionado a partir de cloro e flúor.

[0077] Um grupo alquila, alquenila, alquinila, carbociclila (incluindo cicloalquila, cicloalquenila e arila), heterociclila (incluindo heterocicloalquila, heterocicloalquenila, heteroarila, heterociclila contendo nitrogênio), amino, amido, éster, éter, alcóxi ou sulfonamida pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes. Um substituinte pode ser anexado através de um átomo de carbono e/ou um

heteroátomo no grupo alquila, alquenila, alquinila, carbociclila (incluindo cicloalquila, cicloalquenila e arila), heterociclila (incluindo heterocicloalquila, heterocicloalquenila, heteroarila, heterociclila contendo nitrogênio, heteroarila contendo nitrogênio), amino, amido, éster, éter, alcóxi ou sulfonamida. O termo "substituinte" (ou "radical") inclui, entre outros, alquila, alquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, arilalquila, arilalquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, halo, hidroxila, ciano, amino, amido, alquilamino, arilamino, carbociclila, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, nitro, tio, alcanoíla, hidroxila, ariloxila, alcoxila, alquiltio, ariltio, arilalquiloxila, arilalquiltio, carboxila, alcoxicarbonila, oxo, alquilsulfonila, arilsulfonila e sulfoximinila.

[0078] Em certos aspectos, o substituinte é alquila, alquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, alquenila, alquenila substituída, alquinila, alquinila substituída, halo, hidroxila, ciano, amino, amido, alquilamino, arilamino, carbociclila, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, nitro, tio, alcanoíla, hidroxila, ariloxila, alcoxila, alquiltio, ariltio, arilalquiloxila, arilalquiltio, carboxila, alcoxicarbonila, oxo, alquilsulfonila e arilsulfonila.

[0079] Se um grupo, por exemplo, um grupo alquila, é "opcionalmente substituído", entende-se que o grupo possui um ou mais substituintes anexados (substituído) ou não possui quaisquer substituintes anexados (não substituído).

[0080] Se um grupo é substituído com um grupo adicional e opcionalmente substituído, entende-se que o primeiro substituinte pode por si só ser não substituído ou substituído.

[0081] Para completar, note-se também que certas fórmulas químicas aqui usadas definem sistemas deslocalizados. Essa definição é conhecida na técnica como uma definição de aromaticidade e pode indicar a presença de, por exemplo, um sistema plano mono, di ou tricíclico que contém ($4n$+2) elétrons, em que n é um número inteiro. Em outras palavras, esses sistemas podem exibir aromaticidade de Hückel.

[0082] Em qualquer aspecto, os compostos da presente invenção podem possuir algum aspecto de estereoquímica. Por exemplo, os compostos podem possuir centros quirais e/ou planos e/ou eixos de simetria. Assim, os compostos podem ser fornecidos como estereoisômeros isolados, diastereômeros isolados, misturas de estereoisômeros ou como misturas racêmicas, a menos que especificado de outra forma. Estereoisômeros são conhecidos na técnica como moléculas que possuem a mesma fórmula molecular e sequência de átomos ligados, mas que diferem nas orientações espaciais de seus átomos e/ou grupos.

[0083] Além disso, os compostos da presente invenção podem exibir tautomerismo. Cada forma tautomérica destina-se a ser abrangida pelo âmbito da invenção.

[0084] Além disso, os compostos da presente invenção podem ser fornecidos como um pró-fármaco. Os pró-fármacos são transformados, geralmente *in vivo*, de uma forma nas formas ativas dos fármacos aqui descritos.

[0085] Além disso, será entendido que os elementos aqui descritos podem ser o isótopo comum ou um isótopo que não seja o isótopo comum. Por exemplo, um átomo de hidrogênio pode ser 1H, 2H (deutério) ou 3H (trítio).

[0086] Além disso, os compostos da presente invenção podem ser fornecidos na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou como cocristais.

[0087] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a compostos iônicos formados pela adição de um ácido a uma base. O termo refere-se aos sais que são considerados na técnica como adequados para uso em contato com um paciente, por exemplo, sais *in vivo* e farmaceuticamente aceitáveis são em geral escolhidos por suas características não tóxicas, não irritantes.

[0088] O termo “cocristal” refere-se a um cristal com múltiplos componentes moleculares, os quais podem compreender interações não iônicas.

[0089] Os sais farmaceuticamente aceitáveis e cocristais podem ser preparados por cromatografia de troca iônica ou reagindo a forma de base ou ácido livre de um composto com quantidades estequiométricas ou com excesso do ácido ou base orgânicos ou inorgânicos desejados formadores de sal em um ou mais solventes adequados ou misturando o composto com outro composto farmaceuticamente aceitável capaz de formar um cocristal.

[0090] Os sais conhecidos na técnica como geralmente adequados para uso em contato com um paciente incluem os sais derivados de ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, incluindo o bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato e tartarato. Esses podem incluir cátions baseados nos metais alcalinos e alcalinos terrosos, como sódio, potássio, cálcio e magnésio, bem como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio. É feita referência adicional a inúmeras fontes na literatura que pesquisam sais farmaceuticamente aceitáveis adequados, por exemplo, o manual de sais farmacêuticos publicado pelo IUPAC.

[0091] Além disso, os compostos da presente invenção podem, às vezes, existir como zwitteríons, os quais são considerados parte da invenção.

[0092] Neste relatório descritivo, um inibidor de USP19 refere-se a

um composto que atua sobre USP19 de modo a diminuir a atividade da enzima. Os exemplos de inibidores de USP19 são exemplificados por compostos do presente. De preferência, um inibidor de USP19 exibe IC50 inferior a 5 μM, preferivelmente inferior a 0,5 μM.

[0093] Neste relatório descritivo, "obesidade" refere-se à condição médica caracterizada por excesso de gordura corporal. A obesidade pode ser caracterizada, por exemplo, por um índice de massa corporal (IMC superior a 30. O tratamento da obesidade pode ser indicado, por exemplo, pela redução da gordura corporal, em porcentagem e/ou em termos de massa absoluta. O tratamento da obesidade pode também ser exemplificado por uma redução na taxa de acúmulo de gordura corporal por um indivíduo em comparação a antes do tratamento.

[0094] Neste relatório descritivo, "resistência à insulina" refere-se à condição médica caracterizada por uma resposta anormalmente fraca à insulina. Como a resistência à insulina tipicamente não é tratada pela administração de insulina exógena, a resistência é tipicamente à insulina produzida pelo corpo do indivíduo, embora o indivíduo possa ser resistente à insulina exógena. "Resistência à insulina" abrange as condições "pré-diabetes" e diabetes tipo II. A resistência à insulina pode ser indicada, por exemplo, por uma glicemia no teste de tolerância à glicose (TTG) igual ou superior a 7,8 mmol/L. Diabetes tipo II é tipicamente diagnosticado por uma glicemia após o teste de tolerância à glicose (TTG) igual ou superior a 11,1 mmol/L.

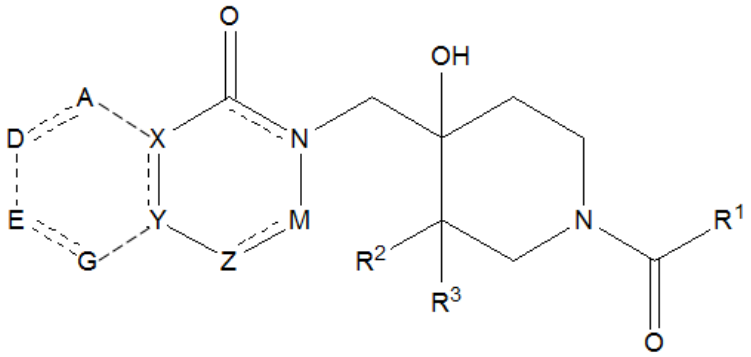
[0095] O tratamento de resistência à insulina pode ser indicado por uma melhora (ou seja, redução) da glicemia no TTG do indivíduo em comparação a antes do tratamento. O tratamento pode também ser indicado por uma redução na concentração de açúcar no sangue do indivíduo sob condições normais em comparação a antes do tratamento.

[0096] Neste relatório descritivo, "atrofia muscular" e "perda

muscular” são usadas alternadamente para se referir a uma diminuição da massa muscular em um indivíduo, incluindo no contexto de caquexia ou sarcopenia, por exemplo. A atrofia muscular pode ser resultante da deficiência temporária ou permanente, imobilização temporária ou permanente de um membro, imobilismo prolongado no leito, caquexia (por exemplo, como resultado de câncer, insuficiência cardíaca ou DPOC) ou sarcopenia.

[0097] O tratamento da atrofia muscular pode ser caracterizado como a desaceleração da taxa de atrofia – ou seja, o tratamento resulta em menor perda da massa muscular ao longo de um dado período de tempo. De preferência, o êxito do tratamento resulta em nenhuma perda da massa muscular.

[0098] Consequentemente, em um primeiro aspecto provê-se um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

R1 é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, alquilcicloalquila C4-C10 opcionalmente substituída, alquilarila C6-C10 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C8 opcionalmente substituída, NRaRb, NRaCH2Rb, ORa ou OCH2Ra, em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída e heteroarila C2-C8

opcionalmente substituída (opcionalmente heteroarila C4-C8), e em que, quando R1 é NRaCH2Rb, o grupo metileno pode ser opcionalmente substituído com CF3,

ou em que R1 é NRaRb e Ra e Rb formam em conjunto um heterociclo C2-C9 opcionalmente substituído juntamente com o N ao qual são conectados, opcionalmente formam em conjunto um heterociclo C3-C5 juntamente com o N ao qual são conectados;

R2 e R3 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou formam em conjunto uma cicloalquila ou heterocicloalquila C3-C6 com o carbono ao qual são conectados;

X é ausente, C, CR4a, CR4aR4b, N, NR4a ou C=O,

em que R4a e R4b são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída ou halo;

ou em que R4a e R4b formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Y é C, CR5, CR5R6, N, NR5 ou O,

em que R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, CH2OH, NR'R'', NS(O)R'R'', SO2R', C(O)R', COR', C(O)OR', C(O)NR'R', OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9 e heteroarila C3-C8, ou em que R5 é NR'R'' e R' e R'' formam em conjunto uma heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída incluindo o nitrogênio ao qual são conectados

ou em que R5 e R6 formam em conjunto uma cicloalquila C3-

6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Z é N, NR7, C, CR7, CR7R8 ou C=O,

em que R7 e R8 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, C(O)ORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

ou em que R7 e R8 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é ausente, C, CR13 ou CR13R14, em que R13 e R14 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou em que R13 e R14 formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 juntamente com o carbono ao qual são conectados; e

A é CR9, CHR9, N, NR9, S ou O,

D é CR9, CHR9, N ou NR9,

G é ausente, CR9, CHR9 ou N,

em que R9 é selecionado independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, CF3 e OR*, em que R* é uma alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída ou heterocicloalquila opcionalmente substituída,

E é CR10, CHR10, N, NR10, S ou O,

em que R10 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, SRx, ORx, NRxRy e NS(O)RxRy, S(O)(Rx)NRy, em que Rx e Ry são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, CF3,

cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, COOH, amido, ciano, alceno C2-C6, alcino C2-C6, ou em que Rx e Ry formam em conjunto uma heterocicloalquila C4-C6 opcionalmente substituída juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados;

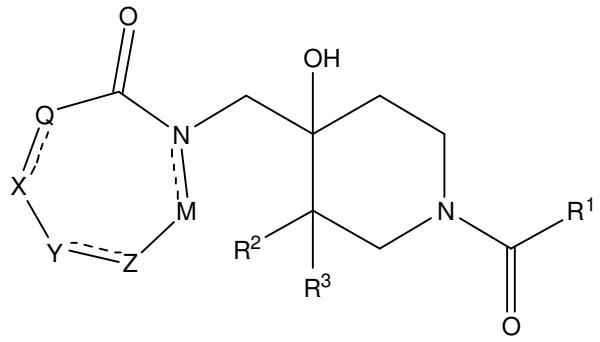
ou A, D, E e G são todos ausentes, e X, Y, Z e M são como definidos acima, e

opcionalmente em que ambos, X e M, são ausentes ou

opcionalmente em que Y e Z formam em conjunto uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6, ou Z e M formam em conjunto uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6;

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0099] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de fórmula (Ia):



(Ia)

em que Q é selecionado a partir de CR11, CR11R12, NR11 ou O, onde R11 e R12 são selecionados independentemente a partir de H, OH, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C4-C8, ou em que R11 e R12 formam em conjunto um carbociclo C3-C5 opcionalmente substituído em conjunto com o C ao qual são conectados,

e em que cada um dentre X, Y, Z e M são presentes e como definidos em relação à fórmula (I), em que o anel QXYZM é alifático ou

aromático, preferivelmente alifático;

e em que R1, R2 e R3 são como definidos em relação à fórmula (I);

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00100] Para evitar quaisquer dúvidas, na fórmula (I), se qualquer uma das posições A, D, E ou G estiver presente, cada uma das outras posições A, D e E (e opcionalmente G) estão igualmente presentes e formam um sistema de anel fundido.

[00101] Para evitar quaisquer dúvidas, quando uma das posições X, M ou G está ausente, os demais membros do anel formam um anel de 5 membros. Naquelas modalidades nas quais X e M estão ausentes, os demais membros formam um anel de 4 membros. Por exemplo, se M é ausente, o átomo na posição Z do anel está ligado ao nitrogênio do anel.

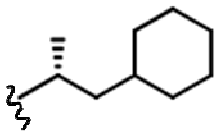
[00102] Linhas pontilhadas nas fórmulas (I) e (Ia) indicam ligações opcionais. Ou seja, as linhas pontilhadas indicam que o anel incluindo as posições X, Y, Z, M (e Q) pode ser alifático (por exemplo, saturado ou parcialmente insaturado) ou aromático. Do mesmo modo, na fórmula (I), as linhas pontilhadas indicam que, quando presente, o anel incluindo as posições A, D, E e, opcionalmente, G pode ser alifático (por exemplo, saturado ou parcialmente insaturado) ou aromático.

[00103] Em certas modalidades dos compostos de fórmula (I) ou (Ia), para cada grupo que é opcionalmente substituído, cada um dos um ou mais ou mais substituintes opcionais é selecionado independentemente a partir de alquila C1-C4, cicloalquila C3-C4, halo, CHF2, CF3, hidroxila, NH2, NO2, CH2OH, CH2OCH3, metóxi, OCHF2, OCF3, ciclopropiloxi, fenila, fenila substituído com flúor, benzila e oxo.

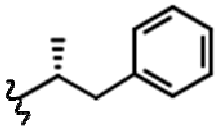
[00104] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I) ou fórmula (Ia), R1 é etilbenzeno opcionalmente substituído, etilciclo-hexila

opcionalmente substituído, etilciclobutila opcionalmente substituído ou trifluoropropila opcionalmente substituído. Em certas destas modalidades preferidas, cada substituinte opcional é selecionado a partir de metila, OH e CH2OH.

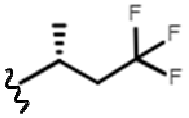
[00105] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



[00106] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



[00107] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



[00108] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I) ou (Ia), R1 é NRaRb ou NRaCH2Rb, em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir de H, metila, etila, propila, CF3, ciclopropila opcionalmente substituído, ciclobutila opcionalmente substituído, ciclopentila opcionalmente substituído, ciclo-hexila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, benzila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente substituído, tiazol e tiofeno, em que cada um dos um ou mais substituintes opcionais são selecionados independentemente a partir de halo, metila, ciclopropila e CN,

opcionalmente em que R1 é NRaCH2Rb e o grupo metileno é substituído com CF3;

ou

em que R1 é NRaRb e Ra e Rb formam em conjunto um heterociclo C3-C9 opcionalmente substituído juntamente com o N ao qual são conectados.

[00109] Em certas dessas modalidades, R1 é NRaRb e Ra e Rb formam em conjunto um heterociclo C3-C9 substituído juntamente com o N ao qual são conectados, em que cada um dos um ou mais substituintes é selecionado a partir de OH, CH2OH, CH2OCH3, oxo, NH, NH2, metila, etila, propila, espirociclopropila, CF3, fenila, fenila substituído com flúor e benzila.

[00110] Em certas modalidades, R1 é NRaRb e Ra e Rb formam um heterociclo juntamente com o N ao qual são conectados, em que o heterociclo é selecionado a partir de pirrolidinila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila e tiomorfolino,

em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de metila, espiro-ciclopropila, NH, NH2, CH2OH, CH2CF3, oxo, tiofeno e fenila opcionalmente substituído com F ou CF3.

[00111] Em certas modalidades preferidas, R1 forma um grupo morfolino substituído com fenila ou fenila substituído com flúor.

[00112] Em certas modalidades preferidas, R1 forma um grupo piperazinila substituído com fenila, fluoro-fenil, difluoro-fenil ou tiofenila. De preferência, R1 forma um grupo piperazinila substituído com fenila. De preferência, R1 forma um grupo piperazinila substituído com fluoro-fenila. De preferência, R1 forma um grupo piperazinila substituído com difluoro-fenila.

[00113] Em certas modalidades, o grupo morfolino ou grupo piperazinila é opcional e adicionalmente substituído com metila.

[00114] Em certas modalidades, o grupo piperazinila é opcional e adicionalmente substituído com CH2OH ou espiro-ciclopropila.

[00115] Em certas modalidades preferidas, R1 forma um grupo piperidinila substituído com fenila. Em certas modalidades preferidas, R1 forma um grupo piperidinila substituído fluoro-fenila ou difluoro-fenila. Em certas modalidades preferidas, o grupo piperidinila é adicionalmente

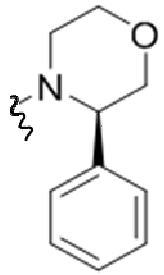
substituído com NH2, opcionalmente NH2 na posição 4 (ou seja, forma um grupo 4-aminopiperdinila, que pode ser adicionalmente substituído como aqui provido).

[00116] Em certas modalidades preferidas, R1 forma um grupo tiomorfolino substituído com fenila, fluoro-fenila ou difluoro-fenila. De preferência, R1 forma um grupo tiomorfolino substituído com fenila. De preferência, R1 forma um grupo piperazinila substituído com fluoro-fenila. De preferência, R1 forma um grupo tiomorfolino substituído com difluoro-fenila.

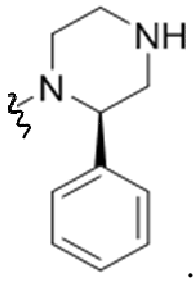
[00117] Em certas modalidades, o grupo tiomorfolino é adicionalmente substituído no enxofre com O e NH ou com 2 x O.

[00118] Em tais modalidades preferidas onde o composto é quiral no substituinte fenila de R1, o composto é o enantiômero *R*.

[00119] Em certas modalidades preferidas, R1 é:

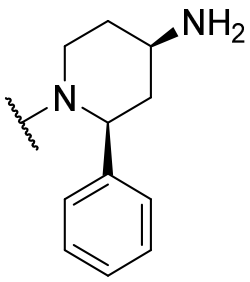


[00120] Em certas modalidades preferidas, R1 é:

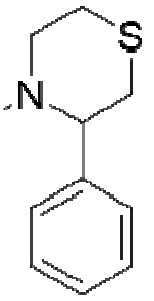


.

[00121] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



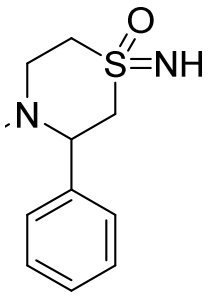
[00122] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



.

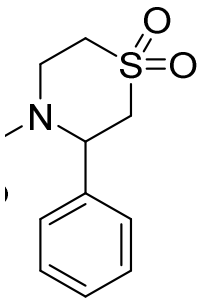
[00123] Nessas certas modalidades preferidas, o grupo fenila é di-fluoro-substituído.

[00124] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



[00125] Nessas certas modalidades preferidas, o grupo fenila é di-fluoro-substituído.

[00126] Em certas modalidades preferidas, R1 é:



[00127] Nessas certas modalidades preferidas, o grupo fenila é di-fluoro-substituído.

[00128] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I) ou (Ia), R1 é NRaRb ou NRaCH2Rb, em que Ra e Rb são selecionados independentemente a partir de H, metila, etila, propila, CF3, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, fenila, benzila, piridinila, pirazol, imidazol, ou em que Ra e Rb formam em conjunto um heterociclo C3-C5 juntamente com o N ao qual são conectados, opcionalmente substituído com OH, CH2OH, CH2OCH3, metila, etila, propila, CF3, fenila ou benzila.

[00129] Em certas modalidades preferidas, R1 é NRaCH2Rb, em que Ra é H ou metila e Rb é selecionado a partir de ciclobutila opcionalmente substituído com F, ciclo-hexila, fenila opcionalmente substituído com F, furano e tiofeno, opcionalmente em que o grupo metileno é substituído com CF3.

[00130] Nessas certas modalidades preferidas, Rb é fenila ou fenila substituído com flúor.

[00131] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I) ou fórmula (Ia), R1 é ORa ou OCH2Ra, em que Ra é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, CF3, ciclopropila opcionalmente substituído, ciclobutila opcionalmente substituído, ciclopentila opcionalmente substituído, ciclo-hexila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, benzila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, pirazol opcionalmente substituído, imidazol opcionalmente substituído. Em certas dessas modalidades, cada substituinte opcional é selecionado independentemente a partir de NO2, metila, OH ou CF3.

[00132] Em certas modalidades preferidas do composto de acordo com a fórmula (I) ou (Ia), R2 e R3 são selecionados independentemente a partir de H, metila e etila, ou formam em conjunto ciclopropila opcionalmente substituído, ciclobutila opcionalmente substituído, opcionalmente substituído ciclopentila, ciclo-hexila opcionalmente substituído, opcionalmente substituído pirrolidina, tetrahidropirano opcionalmente substituído ou

tetrahidropirano opcionalmente substituído em conjunto com o carbono ao qual são conectados.

[00133] Em certas dessas modalidades, R2 e R3 são selecionados independentemente a partir de H e metila.

[00134] Em certas modalidades preferidas, R2 e R3 formam em conjunto ciclo-hexila, ciclopentila ou ciclobutila juntamente com o carbono ao qual são conectados. De preferência, R2 e R3 formam em conjunto ciclopentila. Alternativamente, de preferência, R2 e R3 formam em conjunto ciclo-hexila.

[00135] Em certas modalidades, provê-se um composto de fórmula (I), em que:

X é CR4a, em que R4a é selecionado independentemente a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída ou halo, de preferência H ou alquila C1-C6;

Y é N;

Z é CR7, em que R7 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

M é CH ou C-CH3;

o anel incluindo X, Y e Z é aromático e A, D, E e G são todos ausentes.

[00136] Nessas certas modalidades preferidas, Z é CR7 e R7 é selecionado a partir de H, metila, ciclopropila, fenila, piridina, pirazol,

indazol, imidazol, Cl, Br, COOH, COOCH3, C(O)NRcRd, NRcRd, em que RcRd são selecionados a partir de metila, ou em que Rc e Rd formam em conjunto piperazina opcionalmente substituída, morfolina ou pirrolidina opcionalmente substituída juntamente com o N ao qual são conectados.

[00137] Em certas modalidades preferidas, R7 é Cl, Br ou C(O)OCH3, ou R7 é CONRcRd e Rc e Rd são, cada um, metila, ou Rc e Rd formam um anel piperazinila juntamente com o N ao qual são conectados.

[00138] Em certas modalidades:

X é CR4a, em que R4a é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída e halo, opcionalmente em que R4a é H ou alquila C1-C6;

Y é CR5;

Z é N ou CR7;

M é CH ou C-CH3;

em que o anel incluindo X, Y e Z é aromático, e A, D, E e G são todos ausentes, e

R5 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, CH2OH, NR'R'', NS(O)R'R'', SO2R', C(O)R', COR', C(O)OR', C(O)NR'R'', OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9 e heteroarila C3-C8, e

R7 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, C(O)ORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN,

COOH ou COCH3 ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados.

[00139] Nessas certas modalidades preferidas, R4a é H, R5 é Cl ou fenila opcionalmente substituído com fluoro, e Z é N ou CR7.

[00140] Em certas modalidades preferidas, R7 é Cl, Br ou C(O)OCH3, ou R7 é CONRcRd e Rc e Rd são, cada um, metila, ou em que Rc e Rd formam um anel piperazinila juntamente com o N ao qual são conectados. Nessas certas modalidades preferidas, R7 é dimetilamida.

[00141] Em certas modalidades, provê-se um composto de fórmula (I), em que o anel incluindo X, Y e Z é aromático e A, D, E e G são todos ausentes e em que:

X é CR4a, em que R4a é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída e halo, opcionalmente H ou alquila C1-C6;

Y é CR5;

Z é N ou CR7;

M é CH ou C-CH.

[00142] Em certas dessas modalidades, R4a é H, R5 é Cl ou fenila opcionalmente substituído com fluoro e Z é N ou CR7.

[00143] Em certas dessas modalidades:

X é CH;

Z é N ou CH;

M é CH;

Y é CR5, em que R5 é selecionado a partir de cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída e NR'R'', em que R' e R'' formam em conjunto uma heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída incluindo o nitrogênio ao qual são conectados,

Nessas certas modalidades preferidas, R5 é selecionado a partir de ciclopropila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, tiofenila opcionalmente substituído, piperidinila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, pirrolidinila opcionalmente substituído, dihidrobenzofuranila opcionalmente substituído, azabiciclo-hexila opcionalmente substituído e azetidinila opcionalmente substituído. De preferência, R5 é fenila opcionalmente substituído.

[00144] Em tais modalidades preferidas, cada um dos um ou mais substituintes de R5 é selecionado a partir do grupo que consiste em: Cl, F, metila, CHF2, CF3, metóxi, OCHF2, OCF3, ciclopropila e ciclopropiloxi.

[00145] Em certas modalidades, provê-se um composto de fórmula (I) em que o anel incluindo X, Y e Z é alifático, em que A, D, E e G são todos ausentes e em que:

X é ausente, CR4aR4b, NR4a ou C=O, em que R4a e R4b são H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída ou halo, ou em que R4a e R4b formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Y é O, CR5R6 ou NR5, em que R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, CH2OH, NR'R'', NS(O)R'R'', COR', COOR', C(O)NR'R'', OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de alquila C1-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9 e heteroarila C3-C8,

ou em que R5 e R6 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Z é CR7R8, em que R7 e R8 são selecionados

independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, em que Rc e Rd são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6 e cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados,

ou em que R7 e R8 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é ausente, CH2, ou Z e M formam em conjunto parte de um anel fenila ou piridina opcionalmente substituído;

ou M é ausente e Y e Z formam em conjunto um anel fenila ou heteroarila fundido,

ou M e X são ambos ausentes e Z é CHR7, em que R7 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6 ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados.

[00146] Nessas certas modalidades preferidas:

R4a é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 ou halo e R4b é H, de preferência, em que X é CR4aR4b e R4a é selecionado a partir de H e alquila C1-C6 e R4b é H;

R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituído, benzila, piridinila, CH2OH, C(O)R', COR', C(O)OR', C(O)NR'R'' e SO2R', em que R' e R'' são selecionados independentemente

a partir de metila, etila, propila, butila, fenila e benzila, ou em que R5 e R6 formam em conjunto ciclo-hexila, incluindo o carbono ao qual são conectados, de preferência em que Y é O ou CR5R6 e R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituído, benzila, piridinila, CH2OH, C(O)R', COR', C(O)OR', C(O)NR'R'' e SO2R', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de metila, etila, propila, butila, fenila e benzila, ou em que R5 e R6 formam em conjunto ciclo-hexila incluindo o carbono ao qual são conectados;

R7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, fenila e CONRcRd, em que Rc e Rd são independentemente H, metila ou Rc e Rd formam em conjunto uma pirrolidina opcionalmente substituída juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados e R8 é H, de preferência em que Z é CR7R8 e R7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, fenila e CONRcRd, em que Rc e Rd são independentemente H, metila ou Rc e Rd formam em conjunto uma pirrolidina opcionalmente substituída juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados e R8 é H.

[00147] Nessas certas modalidades preferidas:

X é CR4aR4b e R4a e R4b são ambos H;

Y é O ou CR5R6, em que R5 é fenila ou C(O)NR'R'', em que R' e R'' são ambos metila e R6 é H; e

Z é CR7R8, em que R7 é fenila ou C(O)NRcRd, em que Rc e Rd são ambos metila.

[00148] Em certas modalidades, Z é CH2 e Y é NR5, em que R5 é fenila, piridinila, carboxilato de butila ou C(O)CH3, de preferência em que R5 é fenila.

[00149] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I), o anel incluindo X, Y e Z é alifático e:

A, D, E e G são cada um C ou N e formam um anel arila ou

heteroarila fundido com o anel alifático incluindo X, Y e Z, no caso de um anel de 5 membros (onde M é ausente) e X, Y, Z e M no caso de um anel de 6 membros,

X é C;

Y é C;

Z é NR7, CR7R8 ou C=O, em que R7 e R8 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados,

ou em que R7 e R8 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

e M é ausente ou CR13R14, em que R13 e R14 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou em que R13 e R14 formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 juntamente com o carbono ao qual são conectados.

[00150] Nessas certas modalidades preferidas M é ausente e Z é CR7R8 e em que R7 e R8 são H.

[00151] Nessas certas modalidades preferidas, A, D e E são C, e G é C ou N.

[00152] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I):

X é C ou N;

Y é C ou N;

Z é N, NR7 ou CR7, em que R7 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6,

heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

M é ausente, CH ou C-CH3,

A é CR9, CHR9, N, NR9, S ou O,

D é CR9, CHR9, N ou NR9,

G é ausente, CR9, CHR9 ou N,

em que R9 é selecionado independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, CF3 e OR*, em que R* é uma alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila ou heterocicloalquila C1-C6 opcionalmente substituída, e

E é CR10, CHR10, N, NR10, S ou O,

em que R10 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, SRx, ORx, NRxRy e NS(O)RxRy, S(O)(Rx)NRy, em que Rx e Ry são selecionados independentemente a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, COOH, amido, ciano, alceno C2-C6, alcino C2-C6, ou em que Rx e Ry formam em conjunto uma heterocicloalquila C4-C6 opcionalmente substituída juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados.

[00153] Nessas certas modalidades preferidas, Z é N ou CR7, em que R7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, CN ou C(O)NRcRd, em que Rc e Rd são independentemente H, metila, ou formam em conjunto um anel piperidina, piperazina ou morfolina opcionalmente substituído juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados.

[00154] Nessas certas modalidades preferidas, Z é N ou CR7, em que R7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, CN ou C(O)NRcRd, em que Rc e Rd são independentemente H, metila, ou formam em conjunto um anel piperidina, piperazina ou morfolina opcionalmente substituído juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados.

[00155] Nessas certas modalidades preferidas:

E é CR10, CHR10, N, NR10, S ou O,

em que R10 é selecionado a partir de H, F, Cl, Br, metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, SRx, ORx, NRxRy e NS(O)(CH3)2, em que Rx e Ry são selecionados independentemente a partir de H, metila, etila, CF3, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, COOH, amido, ciano, ou em que Rx e Ry formam em conjunto uma piperidina, piperazina ou morfolina juntamente com o nitrogênio ao qual são conectados, opcionalmente substituída com metila.

[00156] Em certas modalidades preferidas:

A, M, X e Y are C, E é CR10,

D é N,

G é C ou N e

Z é C ou N,

de modo que os anéis incluindo A, D, E, G, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido.

[00157] Em certas modalidades preferidas:

M é ausente,

A, X e Y são C, D e G são N,

E é CR10 e Z é NR7,

e o anel incluindo A, D, E, G, X e Y forma um anel aromático fundido ao anel incluindo X, Y e Z,

em que R7 é H ou alquila C1-C6, opcionalmente em que R7 é metila.

[00158] Em certas modalidades preferidas, E é CR10, em que R10 é H ou SRx, em que Rx é alquila C1-C6. De preferência, Rx é metila.

[00159] Em certas modalidades preferidas:

X, Y, M, A e G são C,

Z é N, D é CR9 e E é CR10,

De modo que os anéis incluindo A, D, E, G, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido, em que R9 é halo, de preferência F ou Cl e R10 é H ou halo, opcionalmente F ou Cl.

[00160] Em certas modalidades preferidas:

G é ausente, A é C, D e Z são N e E é NR10,

de modo que os anéis incluindo A, D, E, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido, em que R10 é selecionado a partir de H, etila, fenila e benzila.

[00161] Em tais modalidades preferidas, R2 não é H e R3 não é H. Essa modalidade é especialmente vantajosa, pois aumenta a seletividade para inibição de USP19 em comparação a outras USPs. Nessas certas modalidades preferidas, R2 e R3 são ambos CH3, ou formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 juntamente com o carbono ao qual são conectados. Em certas modalidades preferidas, R2 e R3 formam ciclopentila juntamente com o carbono ao qual são conectados.

[00162] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I):

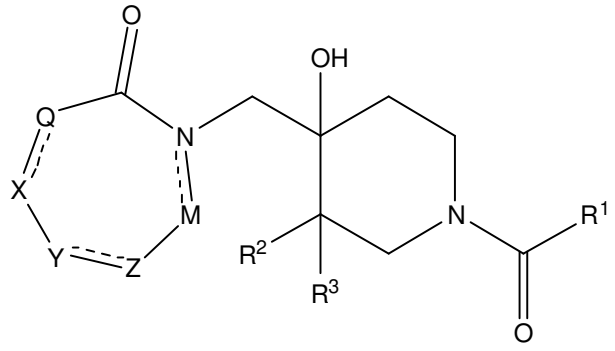
X é CR4, em que R4 é selecionado independentemente a partir de H, alquila C1-C6 ou halo;

Y é CR5, em que R5 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, fenila opcionalmente halo-substituído, benzila opcionalmente halo-substituído, piridinila, pirazol, imidazol, CH2OH, NR'R'', COR', C(O)OR', C(O)NR'R'', OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de alquila C1-C6, fenila, benzila, piridinila, pirazol e imidazol;

Z é CR7, em que R7 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

M é CH; e o anel incluindo X, Y e Z é aromático, e A, D, E e G são todos ausentes.

[00163] Em certas modalidades preferidas, o composto é um composto de acordo com a fórmula (Ia):



(Ia)

em que o anel incluindo QXYZM é alifático;

em que Q é selecionado a partir de CHR11, onde R11 é selecionado a partir de H, OH, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8 ou heteroarila C4-C8;

X é CHR4a, em que R4a é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 ou halo, de preferência em que R4a é metila;

Y é CR5R6 em que R5 e R6 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, heteroarila C3-C8, CH2OH, NR'R'' e OR', em que R' e R'' são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6; de

preferência, em que Y é CH2;

Z é CR7R8, em que R7 e R8 são selecionados independentemente a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, COORc, CONRcRd, NRcRd, NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SORc, SO2Rc e SRc, em que Rc e Rd são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3, ou Rc e Rd formam em conjunto um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados,

ou em que R7 e R8 formam em conjunto uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é CR13R14, em que R13 e R14 são selecionados independentemente a partir de H e alquila C1-C6, ou em que R13 e R14 formam em conjunto uma cicloalquila C3-C6 juntamente com o carbono ao qual são conectados; de preferência em que M é CH2 ou CHCH3; e

em que R1, R2 e R3 são como definidos em outro lugar no presente.

[00164] Nessas certas modalidades preferidas, o anel incluindo QXYZM é alifático, Q é CH2, X é CHCH3, Y é CH2, Z é CHCH3 e M é CH2.

[00165] Em certas modalidades preferidas do composto de fórmula (I) ou fórmula (Ia):

Z é CR7 ou CHR7 e R7 é selecionado a partir de NS(O)RcRd, S(O)(Rc)NRd, SO2Rc e SRc, em que Rc é selecionado a partir de H e metila e em que Rd é H, alquila C1-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3. Em certas modalidades preferidas, Rd é H ou metila.

[00166] Nessas certas modalidades preferidas, A, D, E e G são

ausentes, X é CH e Y é CR5, em que R5 é fenila ou halo, opcionalmente Cl.

[00167] Em certas modalidades dos compostos aqui providos, o composto é quiral na posição terciária do álcool de fórmula (I) e (Ia). Em modalidades preferidas, o composto está na configuração (*R*). Em modalidades preferidas alternativas, o composto está na configuração (*S*).

[00168] Em certas modalidades provê-se um composto selecionado a partir de:

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

5-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

5-Bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

Metil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato

Ácido 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxílico

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxamida

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-indazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona e 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2*H*-indazol-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-ciclopropilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona

(*R*)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-

3-carboxamida e 1-(((S)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida

2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona

4*S*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

(4*R*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-propil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)indolina-2,3-diona

8-Amino-4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

terc-butila 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

(4*S*)-1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirrolidin-2-ona

2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona

4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Benzil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato

4-Acetil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona

2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

2-(Dimetilamino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metoxipirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-morfolinopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

2-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona e 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

5-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-

7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida

N-(Ciclo-hexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato

Isobutil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato

N-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-((5-(Dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

N-Ciclo-hexil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1*H*)-ona

(6*R*)-4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona

6-Ciclopropil-4-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metoximetil)piperidin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4,6-dimetilazepan-2-ona

4-Etil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperidin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilazetidin-2-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoindolin-1-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

10-((4-Benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Benzoil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona

10-((4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Acetil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona

N-Benzil-10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-(4,4-Dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona]

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

7-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6(5*H*)-ona

3-((7-((*R)*-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-etil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(trifluorometil)isoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

7-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carboxamida

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

7-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

7-Fluoro-2-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

1-Etil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carboxamida

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

6-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-7-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[3,4-*b*]pirazin-5(6*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-etil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

7-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-

ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-morfolinopirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Fluoro-3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-

7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

5-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxamida

N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-morfolino-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-isopropilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(4-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(3-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-((5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

6-Cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-

carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(Ciclopropilmetil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Ciclobutilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(Furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-Ciclobutil-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(6-oxa-1-azaspiro[3.4]octano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

10-Hidroxi-*N*-(isotiazol-5-ilmetil)-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((3-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(2,2-Dimetilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(4-(Difluorometil)piperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(2-Oxa-5-azabiciclo[4.1.0]heptane-5-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

10-Hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(1*H*-Pirrol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(1-Ciclopropiletil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(3-Ciclopropilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(5-azaspiro[2.5]octano-5-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(3-Ciclopropilazetidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2,2-Difluoromorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(2-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(1-(Furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-*N*-((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(4-(Cianometil)benzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((5,6-Dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((1,3-Dihidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(4-oxa-1-azaspiro[5.5]undecano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(Difluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(2*S*)-1-(10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-*N*,*N*-dimetilpirrolidina-2-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*S*)-2-(1*H*-1,2,4-Triazol-5-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-4-Acetil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(2-fenilpirazolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-(2,3-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(2,6-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(2,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(3,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-

fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-10-Hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-((1-Fluorociclopropil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-((1-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

4-Cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

4-Ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1*H*)-ona

5-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

3-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(1-imino-1-oxido-3-fenil-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((7-(1,1-Dioxido-3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona, and

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona,

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(4-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*o*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*p*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(5-metoxitiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-

ona

6-(1,3-Dihidroisobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Clorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-

fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-2-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Fluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-(Difluorometoxi)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-(Difluorometil)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(2-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-5-oxo-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(3,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(3,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-

fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluoro-6-metilfenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Difluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-((3*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1-imino-1-oxido-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((2*S*,4*R*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

[00169] ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00170] Em um terceiro aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer modalidade do primeiro ou do segundo aspecto, ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00171] As composições farmacêuticas podem ser formuladas, de acordo com o seu uso e finalidade em particular, misturando, por exemplo, excipiente, agente aglutinante, lubrificante, agente desintegrante, material de revestimento, emulsificante, agente de suspensão, solvente, estabilizante, promotor da absorção e/ou base de pomada. A composição pode ser adequada para administração oral, injetável, retal ou tópica.

[00172] Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados seriam conhecidos pelos técnicos no assunto, por exemplo: gorduras, água, solução salina fisiológica, álcool (por exemplo, etanol), glicerol, polióis, solução aquosa de glicose, agente extensor, agente desintegrante, aglutinante, lubrificante, agente umectante, estabilizante, emulsificante, dispersante, conservante, adoçante, corante, agente de tempero ou aromatizante, agente de concentração, diluente, substância tampão, solvente ou agente solubilizante, substância química para efeito atingido no armazenamento, sal para modificar a pressão osmótica, agente de revestimento ou antioxidante, sacarídeos como lactose ou glicose; amido de milho, trigo ou arroz; ácidos graxos como ácido esteárico; sais inorgânicos como metassilicato-aluminato de magnésio ou fosfato de cálcio anidro; polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona ou polialquilenoglicol; álcoois como álcool estearílico ou álcool benzílico; derivados celulósicos sintéticos como metilcelulose, carboximetilcelulose, etilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose; e outros aditivos convencionalmente usados como gelatina, talco, óleo vegetal e goma arábica.

[00173] Por exemplo, a composição farmacêutica pode ser administrada por via oral, tal como na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas gelatinosas duras ou moles, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode também ser realizada por via retal, por exemplo, usando supositórios, local ou percutânea, por exemplo, usando pomadas, cremes, géis, ou solução, ou parenteral, por exemplo, usando soluções injetáveis.

[00174] Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos ou cápsulas gelatinosas duras, os compostos da presente invenção podem ser misturados com excipientes inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente inertes. Os exemplos de excipientes adequados incluem lactose, amido de milho ou derivados do mesmo, talco ou ácido esteárico ou sais do mesmo. Os excipientes adequados para uso com cápsulas gelatinosas moles incluem, por

exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semissólidos ou líquidos.

[00175] Para a preparação de soluções e xaropes, os excipientes incluem, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e glicose.

[00176] Para soluções injetáveis, os excipientes incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerina, óleo vegetal.

[00177] Para supositórios e para aplicação local e percutânea, os excipientes incluem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semissólidos ou líquidos.

[00178] As composições farmacêuticas podem também conter agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, tampões, agentes de revestimento e/ou antioxidantes.

[00179] Para terapias combinadas, o segundo fármaco pode ser fornecido na composição farmacêutica da presente invenção ou pode ser fornecido separadamente.

[00180] Assim, uma formulação farmacêutica para administração oral pode ser, por exemplo, grânulo, comprimido, comprimido revestido com açúcar, cápsula, pílula, suspensão ou emulsão. Para injeção parenteral, por exemplo, uso intravenoso, intramuscular ou subcutâneo, é possível prever uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias incluindo, por exemplo, sais e/ou glicose para tornar a solução isotônica. O agente antineoplásico pode também ser administrado na forma de supositório ou pessário, ou pode ser aplicado topicamente na forma de loção, solução, creme, pomada ou pó fino.

[00181] Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto, incluindo um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso em terapia.

[00182] Em um aspecto adicional, a invenção provê uma composição

farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em terapia.

[00183] Em um aspecto adicional, a invenção provê um inibidor de USP19 para uso no tratamento de câncer.

[00184] Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto de acordo com qualquer modalidade do primeiro ou do segundo aspecto, ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento e/ou prevenção de câncer.

[00185] Em um aspecto adicional, a invenção provê uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso no tratamento e/ou prevenção de câncer.

[00186] Em um aspecto adicional, a invenção provê um método para tratamento ou prevenção de câncer, o qual compreende administrar a um indivíduo um composto, incluindo um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer modalidade do primeiro ou o segundo aspecto da invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com qualquer modalidade do terceiro aspecto da invenção.

[00187] Em um aspecto adicional, a invenção provê o uso de um composto, incluindo um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer modalidade do primeiro ou do segundo aspecto na produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de câncer.

[00188] Os cânceres ou as condições neoplásicas adequadas para serem tratados com os compostos ou as composições de acordo com a invenção incluem, por exemplo: câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de rim, cânceres do SNC (por exemplo, neuroblastomas, glioblastomas), osteossarcoma, malignidades hematológicas (por exemplo, leucemia, mieloma múltiplo e linfoma de células do manto).

Em certas modalidades preferidas, o câncer está associado com desregulação de p53. Em certas modalidades preferidas, o câncer é selecionado a partir de uma malignidade hematológica (por exemplo, linfoma de células do manto, mieloma múltiplo), câncer de próstata, neuroblastoma ou glioblastoma. Em certas modalidades preferidas, o câncer é neuroblastoma ou câncer de mama.

[00189] Demonstra-se aqui que os potentes compostos inibidores de USP19 aqui providos efetivamente reduzem o acúmulo de gordura *in vivo*. Estudos de *knockout gênico* descreveram uma possível associação entre USP19 e acúmulo de gordura (Coyne *et al*, *Diabetologia*. 2018 Nov 1. doi: 10.1007/s00125-018-4754-4., aqui incorporado por referência). No entanto, os efeitos vistos nesses estudos precisam ser considerados lado a lado com os possíveis fatores confundidores inerentes em estudos de *knockout* tais como processos alterados subjacentes fisiológicos ou do desenvolvimento. Por esses motivos, a inibição farmacológica aguda ou crônica de uma enzima nem sempre resulta em resultados fisiológicos semelhantes aos da ablação genética.

[00190] Os dados aqui fornecidos constituem a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir o acúmulo de gordura em um contexto do tipo selvagem. Em conjunto, os dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que compostos que potencialmente inibem a atividade de USP19 atividade podem efetivamente tratar a obesidade.

[00191] Consequentemente, em um aspecto adicional, provê-se um inibidor de USP 19 para uso em um método de tratamento da obesidade.

[00192] Em um aspecto adicional, provê-se um composto de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, para uso em um método de tratamento da obesidade.

[00193] Em um aspecto adicional, provê-se uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de

tratamento da obesidade.

[00194] Além disso, provê-se de acordo com a invenção um método para tratamento de obesidade, o qual compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto.

[00195] É também adicionalmente demonstrado que os potentes compostos de USP19 aqui providos podem efetivamente tratar a resistência à insulina. Estudos de *knockout* gênico descreveram uma associação entre USP19 e sensibilidade à insulina (Coyne *et al*, *supra*). Coyne *et al*. descrevem uma melhora na sensibilidade à insulina em camundongos *knockout* para USP19 mas, como observado acima, não se podia pressupor que os efeitos se traduziriam em inibição farmacológica de USP19 em indivíduos do tipo selvagem.

[00196] Os dados aqui fornecidos constituem a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode efetivamente tratar a resistência à insulina (por exemplo, diabetes tipo II).

[00197] Consequentemente, em um aspecto adicional da invenção, provê-se um inibidor de USP19 para uso em um método de tratamento de resistência à insulina. Em um aspecto adicional da invenção, provê-se um inibidor de USP19 para uso em um método para tratamento de diabetes tipo II.

[00198] Em um aspecto adicional, provê-se um composto como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, para uso em um método para tratamento de resistência à insulina.

[00199] Em um aspecto adicional da invenção, provê-se um composto

como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, para uso em um método para tratamento de diabetes tipo II.

[00200] Em um aspecto adicional da invenção, provê-se uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento de resistência à insulina.

[00201] Em um aspecto adicional da invenção, provê-se uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento de diabetes tipo II.

[00202] Provê-se também, de acordo com a invenção, um método para tratamento de resistência à insulina, o qual compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção.

[00203] Provê-se também, de acordo com a invenção, um método para tratamento de diabetes tipo II, que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção.

[00204] Demonstra-se nos Exemplos em anexo que compostos aqui

fornecidos são potentes inibidores de USP19 e, adicionalmente, que potentes inibidores de USP19 efetivamente tratam perda muscular em um modelo de doença *in vivo*. Em conjunto, os dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que compostos que potencialmente inibem a atividade de USP19 podem efetivamente tratar atrofia muscular.

[00205] Consequentemente, em um aspecto adicional da invenção, provê-se um inibidor de USP19 para uso no tratamento de atrofia muscular.

[00206] Em um aspecto adicional, provê-se um composto como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, para uso em um método de tratamento de atrofia muscular.

[00207] Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, para uso em um método para tratamento caquexia ou sarcopenia.

[00208] Em um aspecto adicional da invenção, provê-se uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento de atrofia muscular.

[00209] Em um aspecto adicional da invenção, provê-se uma composição farmacêutica de acordo com o terceiro aspecto para uso em um método de tratamento de caquexia ou sarcopenia.

[00210] Provê-se também, de acordo com a invenção, um método para tratamento de atrofia muscular, o qual compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável,

tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção.

[00211] Provê-se também, de acordo com a invenção, um método para tratamento de caquexia ou sarcopenia, o qual compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro ou ao segundo aspecto da invenção.

[00212] Atrofia muscular, caquexia ou sarcopenia podem estar associadas com ou serem induzidas por infecção pelo HIV/AIDS, insuficiência cardíaca, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística, esclerose múltipla, doença do neurônio motor (DNM), doença de Parkinson, demência ou câncer.

[00213] Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto ou composição de acordo com qualquer modalidade do primeiro aspecto, segundo aspecto ou do terceiro aspecto para uso no tratamento e/ou prevenção de doença de Parkinson. Em um aspecto adicional, a invenção provê um método para tratamento ou prevenção de doença de Parkinson, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, ou composição farmacêutica de acordo com a invenção a um indivíduo. Em um aspecto adicional, a invenção provê o uso de um composto de acordo com a invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido do mesmo, na produção de um medicamento para o tratamento de doença de Parkinson.

[00214] O composto ou composição da invenção podem ser utilizados

em monoterapia e/ou uma modalidade combinada. Os agentes adequados a serem utilizados em tais modalidades combinadas com compostos ou composições de acordo com a invenção incluem um ou mais agentes antineoplásicos, agentes anti-inflamatórios, agentes imunomoduladores, por exemplo, agentes imunossupressores, agentes neurológicos, agentes antidiabéticos, agentes antivirais, agentes antibacterianos e/ou radioterapia.

[00215] Os agentes utilizados em combinação com os compostos da presente invenção podem atingir a mesma ou uma via biológica semelhante à que é atingida pelos compostos da presente invenção ou podem atuar em uma via diferente ou não relacionada.

[00216] Dependendo da doença a ser tratada, uma variedade de parceiros de combinação pode ser coadministrada com os compostos da presente invenção. O segundo ingrediente ativo pode incluir, entre outros, agentes alquilantes, incluindo ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalano, cloroetilnitrosoureia e bendamustina; derivados de platina, incluindo cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e satraplatina; agentes antimitóticos, incluindo alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina e vimblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), epotilonas e inibidores de quinases mitóticas incluindo aurora e polo quinases; inibidores de topoisomerase, incluindo antaciclinas, epipodofilotoxinas, camptotecina e análogos da camptotecina; antimetabólitos, incluindo 5-fluorouracila, capecitabina, citarabina, gencitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, metotrexato e premetrexede; inibidores de proteína quinases, incluindo imatinibe, gefitinibe, sorafenibe, sunitinibe, erlotinibe, dasatinibe e lapatinibe; inibidores do proteassoma, incluindo bortezomibe; inibidores de histona desacetilase, incluindo valproato e SAHA; fármacos antiangiogênicos, incluindo bevacizumabe; anticorpos monoclonais, incluindo trastuzumabe, rituximabe, alentuzumabe, tositumomabe, cetuximabe, panitumumabe; conjugados de anticorpos mioclonais, incluindo gentuzumabe ozogamicina, ibritumomabe

tiuxetano; terapias hormonais, incluindo antiestrogênicos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrazol, letrozol, examestano) antiandrogênicos (Flutamida, Biclutamida) e análogos ou antagonistas do hormônio luteinizante.

[00217] Em relação a aspectos da invenção relativos ao uso terapêutico de compostos de acordo com a invenção, os compostos podem ser administrados ao indivíduo com necessidade de tratamento em uma "quantidade eficaz". O termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade ou dose de um composto que, quando da administração de dose única ou múltipla a um indivíduo, proporciona eficácia terapêutica no tratamento da doença. As quantidades terapeuticamente eficazes de um composto de acordo com a invenção podem compreender uma quantidade na faixa entre aproximadamente 0,1 mg/kg e 20 mg/kg por dose única. Uma quantidade terapêutica eficaz para qualquer paciente individualmente pode ser determinada pelo profissional de saúde por métodos entendidos pelo técnico no assunto. A quantidade de composto administrado em qualquer dado momento pode ser variada de modo que quantidades ótimas do composto, quer empregado isoladamente ou em combinação com qualquer outro agente terapêutico, são administradas no decorrer do tratamento. Contempla-se também a administração de compostos de acordo com a invenção, ou de composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, em combinação com outro tratamento contra o câncer, como uma terapia combinada.

[00218] Para terapias combinadas, o segundo fármaco pode ser fornecido na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção ou pode ser fornecido separadamente.

[00219] Os compostos aqui descritos são descritos de acordo com a invenção como compostos *per se*, e também descritos como compostos para uso de acordo com a invenção.

Vias de administração

[00220] Em certas modalidades preferidas, o tratamento de acordo com

a invenção compreende administrar o agente terapêutico (ou seja, o composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, ou composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção) por via parenteral.

[00221] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado por via oral.

[00222] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado por via intravenosa. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado por via intraperitoneal. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado por via subcutânea.

Regime de dosagem

[00223] Em certas modalidades preferidas, da invenção, o tratamento compreende administrar o agente terapêutico (ou seja, o composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, ou composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção) a uma dose na faixa entre 10 e 150 mg/kg. Em tais modalidades, a dose refere-se à quantidade administrada do ingrediente ativo ao indivíduo por administração única.

[00224] Em certas modalidades preferidas, o tratamento compreende administrar o agente terapêutico a uma dose na faixa entre 25 e 125 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o tratamento compreende administrar o agente terapêutico a uma dose na faixa entre 50 e 100mg/kg.

[00225] Em certas modalidades preferidas, o método compreende administrar o agente terapêutico a uma dose de 75 mg/kg.

[00226] Em certas modalidades preferidas, o tratamento compreende administrar o agente terapêutico (ou seja, o composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, ou composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção) 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado uma

vez ou duas vezes diariamente, mais preferivelmente duas vezes diariamente.

[00227] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado a uma dose diária na faixa entre 10 e 300 mg/kg. Ou seja, a quantidade total de agente ativo administrado ao indivíduo em um dia está na faixa entre 10-300 mg/kg. Em tais modalidades, o agente terapêutico pode ser administrado uma vez ou múltiplas vezes ao dia, conforme aqui descrito, desde que a dose diária total esteja na faixa indicada.

[00228] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado a uma dose diária na faixa entre 50 e 250 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado a uma dose diária na faixa entre 75 e 250 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado a uma dose diária na faixa entre 100 e 200 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado a uma dose diária de 150mg/kg.

[00229] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico (por exemplo, um composto como aqui provido) é administrado a uma dose de 75 mg/kg duas vezes ao dia.

[00230] Em relação a aspectos da invenção relativos ao uso terapêutico de compostos de acordo com a invenção, em modalidades preferidas, o indivíduo a ser tratado é humano.

[00231] Na introdução de elementos da presente descrição ou de sua(s) modalidade(s) preferida(s), os artigos “um”, “uma”, “o” e “a” destinam-se a significar que há um ou mais dos elementos. Os termos “compreender”, “incluir” e “ter” pretendem ser inclusivos e significam que pode haver elementos adicionais além daqueles elementos listados.

[00232] A descrição detalhada anterior for fornecida a título de explicação e ilustração e não se destina a limitar o âmbito das reivindicações anexadas. Muitas variações nas modalidades presentemente preferidas aqui ilustradas serão evidentes para qualquer técnico no assunto e continuam sendo

abrangidas pelo âmbito das reivindicações anexadas e seus equivalentes.

Exemplos

[00233] A presente invenção será agora descrita em relação a diversos exemplos.

[00234] Os exemplos indicados abaixo foram sintetizados de acordo com os métodos descritos subsequentemente. Os valores de IC50 foram determinados como descrito abaixo e estão representados na tabela a seguir.

Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19
1	***	101	*	201	***	301	****
2	***	102	**	202	**	302	****
3	***	103	***	203	*	303	****
4	***	104	*	204	**	304	****
5	**	105	***	205	***	305	****
6	****	106	*	206	***	306	****
7	****	107	**	207	*	307	****
8	****	108	**	208	*	308	***
9	***	109	****	209	*	309	****
10	****	110	****	210	****	310	****
11	****	111	**	211	****	311	***
12	***	112	**	212	*	312	**
13	***	113	****	213	****	313	***
14	***	114	***	214	****	314	****
15	**†	115	***	215	*	315	****
16	**†	116	**	216	****	316	****
17	***	117	**	217	**	317	****
18	***	118	***	218	**	318	****
19	***	119	***	219	****	319	****
20	***	120	***	220	****	320	****
21	**	121	***	221	***	321	****
22	***	122	*	222	****	322	****
23	**	123	*	223	****	323	****
24	*	124	****	224	****	324	****
25	**	125	***	225	****	325	****
26	****	126	**	226	****	326	****
27	**	127	***	227	***	327	****
28	**	128	***	228	****	328	****
29	**	129	***	229	**	329	****
30	***	130	*	230	*	330	****
31	****	131	***	231	**	331	****
32	*	132	***	232	***	332	***
33	**	133	**	233	**	333	****
34	**	134	**	234	**	334	****
35	***	135	**	235	****	335	****
36	**	136	**	236	**	336	****
37	***	137	****	237	**	337	****
38	****	138	**	238	**	338	****
39	***	139	***	239	**	339	****
40	***	140	*	240	**	340	****
41	***	141	**	241	**	341	****
42	*	142	**	242	*	342	****
43	**	143	****	243	**	343	****
44	*	144	***	244	**	344	****

Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19	Número do exemplo	Atividade IC50 USP19
45	*	145	***	245	***	345	****
46	*	146	***	246	**	346	****
47	***	147	***	247	**	347	****
48	****	148	**	248	**	348	****
49	***	149	**	249	***	349	****
50	****	150	*	250	**	350	****
51	**	151	****	251	***	351	****
52	***	152	*	252	**	352	****
53	**	153	***	253	**	353	****
54	****	154	****	254	****	354	****
55	****	155	****	255	***	355	****
56	****	156	**	256	**	356	****
57	***	157	***	257	**	357	****
58	***	158	***	258	**	358	****
59	**	159	**	259	**	359	****
60	***	160	****	260	**	360	****
61	***	161	***	261	**	361	****
62	***	162	***	262	**	362	****
63	***	163	***	263	**	363	****
64	***	164	****	264	***	364	****
65	*	165	****	265	***	365	****
66	***	166	***	266	*	366	****
67	***	167	***	267	*	367	****
68	***	168	**	268	*	368	****
69	***	169	****	269	*	369	****
70	****	170	****	270	*	370	****
71	****	171	****	271	*	371	****
72	****	172	****	272	**	372	****
73	***	173	**	273	**	373	****
74	****	174	**	274	***	374	****
75	****	175	**	275	**	375	****
76	****	176	****	276	**	376	****
77	****	177	**	277	*	377	****
78	****	178	****	278	****	378	****
79	****	179	**	279	***	379	****
80	****	180	**	280	****	380	****
81	*	181	**	281	****	381	****
82	****	182	****	282	****	382	****
83	*	183	****	283	****	383	****
84	**	184	****	284	****	384	****
85	****	185	****	285	****	385	****
86	**	186	****	286	****	386	****
87	****	187	****	287	****	387	****
88	****	188	****	288	****	388	****
89	**	189	****	289	****	389	****
90	***	190	****	290	****	390	****
91	***	191	****	291	****	391	****
92	****	192	****	292	****	392	****
93	**	193	****	293	*	393	****
94	*	194	*	294	****	394	****
95	*	195	**	295	***	395	****
96	*	196	**	296	****	396	****
97	*	197	*	297	****	397	****
98	**	198	*	298	****		
99	**	199	*	299	***		
100	**	200	**	300	****		

Tabela 1. Inibição de USP19 por compostos exemplificados. †Para os

Exemplos 15 e 16, a atividade afirmada reflete a mistura 2:1 dos Exemplos que foi isolada durante a sua preparação. As atividades de inibição de USP19 são classificadas como as seguintes:

	****	***	**	*
USP19 IC50 [μM]	IC50<0,5	0,5≤IC50<5	5≤IC50<50	50≤IC50<250

[00235] A atividade de USP19 foi determinada em um ensaio homogêneo de fluorescência polarizada (FP) usando o isopeptídeo Ubiquitina-Lys-TAMRA como substrato (AUB-101, Almac Sciences Scotland Limited, ou U-558, Boston Biochem, ambos os quais forneceram resultados idênticos). USP19 completa foi adquirida da Boston Biochem (E-576). A menos que indicado de outra forma, todos os outros reagentes foram adquiridos da Sigma. As reações enzimáticas foram conduzidas em placas com fundo plano preto e 384 poços de poliestireno (Nunc) e 30 μL de volume total. USP19 (2,5 nM, 10 μL) foi incubada em tampão de ensaio (HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, DTT 5 mM, BSA 0,05% (p/v), CHAPS 0,05%) na presença ou ausência do inibidor (10 μL). Os inibidores foram armazenados em estoques de DMSO 10 mM em um ambiente inerte (baixa umidade, escuro, baixo oxigênio, temperatura ambiente) usando o sistema de cápsulas Storage Pod, e diluições seriadas foram preparadas em tampão pouco antes do ensaio (desde 200 μM a 2 pM, curva com 8-18 dados pontuais). Após incubação à RT por 30 minutos, as reações enzimáticas foram iniciadas dispensando o substrato Ub (500 nM, 10 μL). FP foi medida a cada 15 minutos durante um período de 90 minutos (dentro do intervalo linear do ensaio) usando um leitor de placa Synergy 4 (BioTek) com excitação a 530 nm e medindo a quantidade de luz paralela e perpendicular a 575 nm. O sinal de FP foi subsequentemente normalizado para nenhum composto controle. Os dados foram plotados e ajustados, e as concentrações que resultando em 50% de inibição (IC50) foram calculadas utilizando o modelo de ajuste de curva de regressão não ligar com GraphPad (Prism). Os valores de IC50 para os inibidores da invenção estão compilados na Tabela 1 e representam a média

de pelo menos dois experimentos em duplicata.

Envolvimento de células alvo

[00236] Células de uma linhagem celular de câncer de mama, uma linhagem celular de neuroblastoma e uma linhagem de células de músculo esquelético de camundongo foram tratadas com um composto inibidor de USP19 (ADC-141) por 2 horas, lisadas (tampão de lise: Tris 50 mM, pH 7,4; NaCl 150 mM; MgCl2 5 mM; EDTA 0,5 mM; NP40 0,5%; Glicerol 10%; DTT 2 mM) e Ubiquitina-propargilamina (Ub-PA; UbiQ) ou Ubiquitina-vinil metil éster (Ub-VME; Almac Sciences Scotland Limited) foram então adicionados. As amostras foram analisadas por sondagem *Western Blotting* para USP19 (EC50 determinada por densitometria).

[00237] Em cada linhagem celular, o composto inibidor de USP19 revelou boa permeabilidade nas células e exibiu EC50 com baixo valor nanomolar. Os resultados para cada linhagem celular são mostrados na Figura 5.

Atividade *in vivo*

[00238] Os dados a seguir de um modelo *in vivo* constituem a primeira demonstração de que um inibidor de USP19 pode ser utilizado para tratar perda muscular, reduzir a deposição de gordura e melhorar a sensibilidade à insulina. Esses dados demonstram que compostos que potencialmente inibem a atividade de USP19 podem efetivamente tratar atrofia muscular, obesidade e/ou resistência à insulina.

Métodos:

[00239] Para induzir perda muscular, um segmento de 1 cm do nervo ciático na coxa foi removido de camundongos (camundongos C57bl/6 machos com 8-10 semanas de idade; n=10 por grupo) sob anestesia com isoflurano e analgesia com carprofeno. Uma operação simulada foi realizada na pata oposta como controle.

[00240] Os camundongos foram distribuídos aleatoriamente para os

grupos Veículo ou Teste, com todos os animais pesados para assegurar um peso médio semelhante em cada grupo. ADC-141, um composto inibidor de USP19, a 75 mg/kg ou Veículo foi administrado IP duas vezes ao dia, iniciando a partir da noite após a operação.

[00241] Os camundongos foram sacrificados 14 dias depois. Foram coletados coxins de gordura, fígado e os músculos gastrocnêmio e tibial anterior. A massa dos tecidos foi medida em ambos os grupos.

[00242] Para avaliar obesidade e resistência à insulina, usou-se um modelo de camundongo com obesidade induzida pela dieta. O camundongo obeso induzido por dieta (DIO) é um modelo bem caracterizado de obesidade que exibe adiposidade aumentada, resistência à insulina e intolerância à glicose.

[00243] Os camundongos C57BL6/J machos receberam continuamente uma dieta rica em gordura (D12451, 45% kcal em gordura; Research Diets, New Jersey, EUA) e água corrente filtrada *ad libitum* enquanto durou o estudo. A partir do Dia 0, os camundongos receberam veículo i.p. 2x/dia, inibidor de USP19 (ADC-141) i.p. 2x/dia a 5 mg/kg ou 25 mg/kg, ou o controle positivo liraglutida 0,1 mg/kg s.c. 2x/dia. Os camundongos foram alocados para grupos de tratamento visando equilibrar os grupos com base em peso corporal, ingestão alimentar e de água antes do início do tratamento.

[00244] O peso corporal foi medido diariamente. No Dia 13, a composição do corpo foi avaliada por DEXA. No Dia 15, os níveis de glicose em jejum e de insulina foram medidos antes e durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) para avaliar melhoras no controle da glicose. O TOTG foi realizado após jejum durante a noite. Consequentemente, no Dia 14, o alimento (mas não água) foi removido, a partir de aproximadamente 16h45, imediatamente após a dose da tarde. Um TOTG foi realizado na manhã seguinte (aproximadamente 16h após o jejum). Os camundongos receberam uma dose de veículo ou composto em teste (iniciando às 08h45) de

acordo com um horário, 30 minutos antes da administração do desafio com glicose (2,0 g/kg vo). Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes da administração (B1), imediatamente antes da administração de glicose (B2) e 15, 30, 60 e 120 minutos depois da administração de glicose.

[00245] Depois do TOTG, os camundongos foram sacrificados humanitariamente, e a composição da carcaça foi avaliada. A carcaça foi pesada e armazenada congelada, e a composição química de cada carcaça (gordura, proteína, água e cinzas) foi determinada utilizando técnicas clássicas. A água na carcaça foi determinada liofilizando as carcaças até peso constante por 2 semanas. A gordura na carcaça foi determinada em amostras das carcaças ecas em pó usando uma versão modificada do protocolo de extração Soxhlet (éter de petróleo a 40-60 ºC) com um sistema Tecator Soxtec 2050 (Foss UK Ltd, Wheldrake, Reino Unido) de acordo com o protocolo recomendado do fabricante. A proteína na carcaça foi determinada por meio de um procedimento de micro-Kjeldahl em amostras das carcaças secas em pó usando um bloco de digestão Tecator 2012 e unidade de destilação 2200 (Foss UK Ltd). As cinzas residuais na carcaça foram determinadas pela incineração de amostras das carcaças secas em pó em temperaturas elevadas usando um forno tipo mufla para cinzas (Carbolite OAF 11/1). Determinações repetidas dos parâmetros das análises químicas foram realizadas se necessário (por exemplo, se as amostras em duplicata diferissem em mais de 1%). Os dados para cada parâmetro da composição do corpo (gordura, proteína, água e cinzas) foram determinados em g/carcaça e % do total. Os pesos finais das carcaças foram também analisados em uma comparação direta.

Resultados:

Atrofia muscular

[00246] Tal qual mostrado na Figura 1, os camundongos que receberam um inibidor de USP19 tiveram uma perda de massa muscular significativamente menor no músculo tibial anterior quando comparados a

camundongos que receberam apenas veículo. A atenuação da atrofia muscular foi evidente em termos de porcentagem de massa (Figura 1B) e massa muscular absoluta (Figura 1C).

[00247] A perda muscular foi também reduzida no músculo gastrocnêmio (Figura 2), embora a tendência não tenha atingido significância. Novamente, os camundongos que receberam um inibidor de USP19 exibiram menos perda muscular tanto em termos de porcentagem de massa (Figura 2B) como massa muscular absoluta (Figura 2C).

[00248] Esses dados demonstram que a inibição farmacológica de USP19 *in vivo* pode reduzir a atrofia muscular. Os dados indicam que a inibição farmacológica de USP19 será especialmente eficaz em reduzir a perda muscular resultante de inatividade, imobilização ou outro desuso. Tendo por base os resultados aqui fornecidos, prevê-se também que a inibição farmacológica de USP19 será eficaz no tratamento da atrofia muscular secundária à caquexia ou sarcopenia.

Obesidade

[00249] A Figura 3A mostra a massa do coxim de gordura do epidídimo em camundongos após 2 semanas recebendo um inibidor de USP19 ou veículo apenas. Tal qual mostrado na Figura 3, os camundongos que receberam o inibidor de USP19 apresentaram coxins de gordura significativamente menores quando comparados a camundongos tratados com veículo.

[00250] A Figura 3B mostra um aumento na massa do fígado em camundongos tratados com um inibidor de USP19. Acredita-se que isso seja resultante de acúmulo do fármaco no fígado.

[00251] A Figura 3C mostra que camundongos que receberam o inibidor de USP19 exibiram uma redução no ganho de peso corporal global quando mantidos em uma dieta rica em gordura. O ganho médio seminal do peso corporal foi diminuído significativamente pelo inibidor de USP19 (25

mg/kg ip 2x/sem.) em 1 e 2 semanas ($p<0,001$ e $p<0,01$ respectivamente). Em contraste, Liraglutida diminuiu significativamente o ganho de peso corporal na 1a semana ($p<0,001$), mas não na 2a semana ($p>0,05$).

[00252] As Figuras 3D e 3E mostra que camundongos tratados com o inibidor de USP19 exibiram uma redução na massa de gordura de 24% quando comparados a controles tratados com veículo ($p<0,001$), mas que a massa magra do corpo não se altera significativamente (-3%; $p>0,05$. Do mesmo modo, Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.) reduziu significativamente a massa de gordura (g) em 19% em comparação aos controles tratados com veículo ($p<0,001$), mas, em contraste, reduziu também significativamente a massa magra (g) em 8% ($p<0,01$).

[00253] Quando a massa de gordura e a magra foram expressas em porcentagem de massa total dos tecidos, o inibidor de USP19 (25 mg/kg ip 2x/sem.) diminuiu significativamente a % de massa de gordura e aumentou a % de massa magra ($p<0,001$). Em contraste, Liraglutida não altera significativamente a % da massa de gordura ou da magra ($p=0,069$).

[00254] Assim, a análise por DEXA mostrou que a administração de um inibidor de USP19 (ADC-141) causou uma redução significativa na massa total dos tecidos, o que foi primariamente atribuído a uma redução na massa de gordura, sem alteração significativa na massa magra.

[00255] A Figura 4 mostra dados da composição corporal determinada com base no material da carcaça. O inibidor de USP19 (25 mg/kg ip 2x/sem.) e Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.) diminuíram significativamente o peso da carcaça quando comparada àquele de controles tratados com veículo (c. -12%; $p<0,001$). As reduções no peso da carcaça, observadas após duas semanas de administração do inibidor de USP19 (25 mg/kg ip 2x/sem.) e de Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.) refletiram de perto as diferenças nos pesos corporais no dia final do estudo (c. 13%).

[00256] O inibidor de USP19 (5 e 25 mg/kg ip 2x/sem.) não teve efeito

significativo sobre o teor de água na carcaça, enquanto Liraglutida causou uma redução significativa no teor de água da carcaça (g; -8,6%; p<0,001). Quando expresso em porcentagem da massa total da carcaça, o inibidor de USP19 (25 mg/kg ip 2x/sem.) aumentou o teor relativo de água da carcaça (+ 11,4%; p<0,001), enquanto ADC-141 (5 mg/kg ip 2x/sem.) e Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.) não tiveram efeito sobre esse parâmetro.

[00257] O inibidor de USP19, ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.) produziu uma redução de 24,9% na gordura da carcaça (g; p<0,001) de controles. Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.) produziu uma redução de 17,4% na gordura da carcaça (g; p<0,01) (Figura 4). Quando expressa em porcentagem, somente ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.) reduziu significativamente a porcentagem de gordura na carcaça (-14,6%; p<0,001). No geral, a perda de gordura foi responsável por 79% do peso total perdido para ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.) e 60% para Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.).

[00258] O teor de proteína na carcaça (g) foi diminuído significativamente pelo inibidor de USP19, ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.; -7,2%; p<0,05) e Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.; -7,9%; p<0,05). No entanto, quando expresso em porcentagem de massa total da carcaça, o percentual de proteína foi aumentado significativamente (6,0% e 5,7% respectivamente; p<0,05; Figura 4). A dose mais baixa de ADC-141 (5 mg/kg ip 2x/sem.) não produziu alterações significativa na proteína da carcaça em comparação a animais tratados com veículo.

[00259] O teor de cinzas na carcaça (g) foi reduzido significativamente pelo inibidor de USP19, ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.; -9,6%; p<0,05) e Liraglutida (0,1 mg/kg sc 2x/sem.; -11,6%; p<0,01). No entanto, quando expresso em porcentagem de massa total da carcaça, não houve diferença significativa em cinzas na carcaça para qualquer um dos grupos de tratamento em comparação ao valore de controles (Figura 4).

[00260] Camundongos DIO tratados com o inibidor de USP19 também exibiram uma redução na ingestão alimentar acumulativa e média quando comparados a camundongos controles tratados com veículo ($p<0,001$).

[00261] Em conclusão, a administração do inibidor de USP19 (25 mg/kg ip 2x/sem.) produziu uma redução acentuada no peso da carcaça, o que atribuído primariamente a uma perda significativa da massa de gordura, com uma contribuição pequena pela perda de proteína e cinzas. Agentes eficazes para perda de peso produzem tipicamente uma perda do peso que consiste em 70-90% de gordura, com o restante consistindo em uma diminuição pequena compensadora de proteína, cinzas e água. Portanto, o efeito do inibidor de USP19 ADC-141 direcionado à perda de massa de gordura *per se* é compatível com os efeitos desejáveis de agentes antiobesidade no modelo de camundongo DIO.

[00262] Os dados mostrados nas Figuras 3 e 4 constituem a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir o acúmulo de gordura em um contexto do tipo selvagem. Estudos de *knockout* gênico descreveram uma possível associação entre USP19 e acúmulo de gordura (Coyne *et al*, *Diabetologia*. 2018 Nov 1. doi: 10.1007/s00125-018-4754-4., aqui incorporado por referência). No entanto, a inibição farmacológica aguda ou crônica de uma enzima nem sempre resulta em resultados fisiológicos semelhantes aos da ablação genética.

[00263] É notável também que a inibição de UP19 seja capaz de reduzir o acúmulo de gordura enquanto preservando ou aumentando o teor relativo de proteína e cinzas no corpo.

[00264] Os dados de inibição farmacológica *in vivo* aqui fornecidos demonstram que compostos que potencialmente inibem a atividade de USP19 podem efetivamente tratar obesidade.

Resistência à insulina

[00265] A Figura 6 mostra os resultados de um teste oral de tolerância

à glicose (TOTG) em camundongos com obesidade induzida por dieta.

[00266] Os camundongos responderam à sobrecarga de glicose como previsto, com um aumento acentuado na glicose e insulina plasmáticas que diminuíram em 120 minutos após a glicose. O inibidor de USP19, ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.) reduziu significativamente a glicose plasmática em todos os momentos pré e pós-glicose (Figura 6A) e AUC da glicose (Figura 6B) e AUCB2 (0-120 minutos somente), quando comparados ao grupo Veículo. O inibidor de USP19, ADC-141 (25 mg/kg ip 2x/sem.) também reduziu a insulina plasmática em 30, 60 e 120 minutos após a glicose e AUC da insulina (0-60 e 0-120 minutos; Figura 6C).

[00267] Após 2 semanas de tratamento, a inibição de USP19 foi eficaz em diminuir a glicose plasmática em jejum enquanto mantendo os níveis plasmáticos de insulina semelhantes àquele dos controles, indicando sensibilidade à insulina melhorada. Coerentemente com essas observações no estado de jejum, quando desafiada com uma sobrecarga de glicose, a inibição de USP19 levou à eliminação melhorada da glicose e estimulou um aumento diminuído na insulina plasmática (em 30, 60 e 120 minutos) quando comparada àquela dos controles. Portanto, o tratamento com um inibidor de USP19 foi eficaz em melhorar a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose no modelo de camundongo DIO de resistência à insulina.

[00268] Os dados mostrados na Figura 6 constituem a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir a resistência à insulina em um contexto do tipo selvagem. Estudos de *knockout* gênico também descreveram uma associação entre USP19 e sensibilidade à insulina (Coyne *et al*, *supra*). Coyne *et al*. descrevem uma melhora na sensibilidade à insulina em camundongos *knockout* para USP19, mas, como observado acima, não se poderia pressupor que os efeitos se traduziriam em inibição farmacológica de USP19 em indivíduos do tipo selvagem.

[00269] Os dados aqui fornecidos constituem a primeira demonstração

de que a inibição farmacológica de USP19 efetivamente trata resistência à insulina.

[00270] Os dados aqui apresentados constituem a primeira demonstração dos efeitos terapêuticos da inibição farmacológica de USP19. Consequentemente, inibidores de USP19, por exemplo, aqueles compostos aqui providos e descritos em WO2018/020242, podem efetivamente tratar atrofia muscular, obesidade, resistência à insulina e/ou câncer.

Seção experimental

Abreviações e acrônimos

[00271] aq: aquoso; dba: dibenzilidenoacetona; Bn: benzila; Boc: *terc*-butilaoxicarbonila; br: largo; DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI: carbonildiimidazol; DCM: diclorometano; d: dupleto (espectral); DIPEA: diisopropiletilamina; DMA: *N*,*N*-dimetilacetamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DME: dimetoxietano; DMF: *N*,*N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; dppf: 1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno; reagent de Eaton: pentóxido de fósforo, 7,7% em peso, em ácido metanossulfônico; EDC: cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*′-etilcarbodiimida; equiv.: equivalentes; EtOAc: acetato de etila; Ex.: Exemplo; PE: éter de petróleo 40/60; ESI: ionização por *electrospray*; h: hora(s); HATU: hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanamínio, *N*-óxido; hept: hepteto (espectral); HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; IPA: 2-propanol; LC: cromatografia líquida; LCMS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa; M: molar; *m*/*z*: razão massa/carga; mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico; MeOH: metanol; min: minuto(s); MS: espectrometria de massa; m: multipleto (espectral); NaHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sódio; NMP: *N*-metil-2-pirrolidona; RMN: ressonância magnética nuclear; p: penteto (espectral); Ph: fenila; ppm: partes por milhão; q: quarteto (espectral); quint: quinteto (espectral); RBF: balão de fundo redondo; RT: tempo de retenção; rt: temperatura ambiente; s:

singleto; SM: material de partida; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; t: tripleto; UV: ultravioleta; v/v: volume por unidade de volume; % p: percentual em peso; p/v: peso por unidade de volume; p/p: peso por unidade de peso; Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos: 2-diciclo-hexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenila.

Condições experimentais gerais

Solventes e reagentes

[00272] Os solventes orgânicos comuns que foram usados em reações (por exemplo, THF, DMF, DCM e MeOH) foram adquiridos anidros da Sigma-Aldrich® em frascos Sure/SealTM e manuseados adequadamente sob nitrogênio. A água era deionizada utilizando um Elga PURELAB Option-Q. Todos os outros solventes usados (ou seja, para procedimentos do *work-up* e purificação) eram em geral de grau HPLC e foram usados como fornecidos por várias fontes comerciais. A menos que indicado de outra forma, todos os materiais de partida usados foram adquiridos de fornecedores comerciais e usados como fornecidos.

Síntese com micro-ondas

[00273] Os experimentos com micro-ondas foram realizados usando um instrumento Biotage Initiator™ Eight. O sistema fornece boa reprodutibilidade e controle em faixas de temperatura de 60-250 ºC e pressões de até, no máximo, 2 MPa (20 bares).

Cromatografia *flash*

[00274] A purificação de compostos por cromatografia *flash* foi realizada usando um sistema Biotage Isolera Four. A menos que indicado de outra forma, colunas com cartucho Biotage KP-Sil SNAP (10-340 g) ou Grace GraceResolv colunas com cartucho (4-330 g) foram usadas juntamente com o sistema de solventes indicados e um gradiente adequado do solvente dependendo da polaridade do composto. No caso de compostos mais polares e básicos, usaram-se as colunas com cartucho Biotage KP-NH SNAP (11 g).

Espectroscopia por RMN

[00275] Os espectros de RMN 1H foram registrados à temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz) ou Bruker Ascend (500 MHz). Todos os desvios químicos (δ) são expressos em ppm. Sinais residuais do solvente foram usados como padrão interno e os picos característicos do solvente foram corrigidos contra os dados de referência delineados em *J. Org. Chem.*, 1997, 62, p7512-7515; em outros casos, os solventes para RMN continham tetrametilsilano, que foi usado como um padrão interno.

[00276] Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LCMS)

[00277] Os experimentos de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LCMS) para determinar os tempos de retenção (RT) e íons da massa associada foram realizados utilizando os métodos a seguir:

Método A: O sistema consistia em um espectrômetro de massa quadrupolo Agilent Technologies 6130 ligado a um sistema Agilent Technologies 1290 Infinity LC com detector UV e arranjo de diodos e autoamostrador. O espectrômetro consistia em uma fonte de ionização por *electrospray* operando em modo de ionização positiva e negativa. Os experimentos de LCMS foram realizados em cada amostra submetida usando as seguintes condições: Coluna de LC: Agilent Eclipse Plus C18 RRHD, 1,8 µm, 50 x 2,1 mm mantida a 40 ºC. Fases móveis: A) ácido fórmico 0,1% (v/v) em água; B) ácido fórmico 0,1% (v/v) em acetonitrila.

Tempo de gradiente (min.)	Vazão (mL/min.)	% A	% B
0,00	0,5	80	20
1,80	0,5	0	100
2,20	0,5	0	100
2,50	0,5	0	100
3,00	0,5	80	20

[00278] Método B: O sistema consistia em um espectrômetro de massa quadrupolo único Agilent Technologies 6140 ligado a um sistema Agilent Technologies 1290 Infinity LC com detector UV e arranjos de diodos e

autoamostrador. O espectrômetro consistia em uma fonte de ionização multimodo (ionização química por *electrospray* e pressão atmosférica) operando em modo de ionização positiva e negativa. Os experimentos de LCMS foram realizados em cada amostra submetida usando as seguintes condições: Coluna de LC: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD, 1,8 µm, 50 x 2,1 mm mantida a 40 ºC. Fases móveis: A) ácido fórmico 0,1% (v/v) em água; B) ácido fórmico 0,1% (v/v) em acetonitrila.

Tempo de gradiente (min.)	Vazão (mL/min.)	% A	% B
0,00	1,0	95	5
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,21	1,0	95	5
2,50	1,0	95	5

[00279] Método C: O sistema consistia em um sistema Agilent Technologies 1100 Series LC/MSD com detector UV e arranjo de diodos e detector evaporativo de espalhamento de luz (DAD/ELSD) e espectrômetro de massa Agilent LC/MSD VL (G1956A), SL (G1956B) ou um sistema Agilent 1200 Series LC/MSD com DAD/ELSD e espectrômetro de massa Agilent LC/MSD SL (G6130A), SL (G6140A). Todos os dados de LCMS foram obtidos usando o modo de ionização química por pressão atmosférica com troca do modo de ionização positiva e negativa em uma faixa de varredura de *m*/*z* 80-1000. Os experimentos de LCMS foram realizados em cada amostra submetida usando as seguintes condições: Coluna de LC: Zorbax SB-C18 RRHD, 1,8 µm, 4,6 x 15 mm. Fases móveis: A) ácido fórmico 0,1% (v/v) em água; B) ácido fórmico 0,1% (v/v) em acetonitrila.

Tempo de gradiente (min.)	Vazão (mL/min.)	% A	% B
0,00	3,0	100	0
1,50	3,0	0	100
1,80	3,0	0	100
1,81	3,0	100	0

Cromatografia líquida preparada de alta eficiência

[00280] O sistema consistia em um espectrômetro de massa quadrupolo único Agilent Technologies 6120 ligado a um sistema Agilent Technologies 1200 Preparative LC com detector de múltiplos comprimentos

de onda e autoamostrador. O espectrômetro de massa usou uma fonte de ionização multimodo (ionização química por *electrospray* e por pressão atmosférica) operando em modo de ionização positiva e negativa. A coleta de frações era desencadeada pela massa (multimodo de ionização positiva e negativa). Os experimentos de purificação, a menos que indicado de outra forma, foram realizados sob condições básicas em um gradiente adequado do solvente que era tipicamente determinado pelo tempo de retenção encontrado usando o método de LCMS. Em casos em que as condições básicas não eram bem-sucedidas, eram empregadas condições ácidas.

[0001] Condições básicas: Coluna de LC: Coluna Waters XBridge™ Prep C18 5 µm OBDTM 19 x 50 mm em temperatura ambiente. Fase móvel: A) hidróxido de amônio 0,1% (v/v) em água; B) hidróxido de amônio 0,1% (v/v) em acetonitrila/água 95:5. O tempo total do experimento foi *ca*. 10 minutos e é mostrado um método genérico:

Tempo de gradiente (min.)	Vazão (mL/min.)	% A	% B
0,00	20,0	50	50
3,00	20,0	12	88
5,00	20,00	12	88
7,00	20,0	0	100
8,00	20,0	0	100
8,20	20,0	50	50

Separação quiral de estereoisômeros por cromatografia em fluido supercrítico (SFC)

[00281] A separação de misturas de estereoisômeros foi realizada utilizando o procedimento geral seguinte. A mistura de estereoisômeros foi dissolvida até 50 mg/mL em metanol e purificada por SFC sob as condições declaradas. Frações combinadas de cada estereoisômero foram evaporadas até quase a secura usando um evaporador rotativo, transferidas para recipientes finais usando DCM, o qual removido sob uma corrente de ar comprimido a 40 ºC, antes que estas fossem armazenadas em um forno a vácuo a 40 ºC e 0,5 kPa (5 mbares) por 16 horas.

Separação quiral de estereoisômeros por HPLC

[00282] A separação de misturas de estereoisômeros foi realizada utilizando o procedimento geral seguinte. A mistura de estereoisômeros foi dissolvida até 66 mg/mL em metanol e purificada por HPLC sob as condições declaradas. Frações combinadas de cada estereoisômero foram evaporadas até quase a secura usando um evaporador rotativo, transferidas para recipientes finais usando MeOH, o qual removido sob uma corrente de ar comprimido a 35 ºC, antes que estas fossem armazenadas em um forno a vácuo a 35 ºC e 0,5 kPa (5 mbares) por 16 horas.

Análise da pureza quiral

[00283] Depois da separação quiral de misturas de estereoisômeros, cada estereoisômero foi analisado para determinar a pureza quiral usando os métodos analíticos de SFC ou HPLC abaixo sob as condições declaradas.

Método A (SFC):

Detalhes da coluna	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	40 ºC
Vazão	4 mL/min.
BPR	125 BarG
Comprimento de onda do detector	210 – 400 nm
Volume de injeção	1 µL
Condições isocráticas	45:55 EtOH:CO2 45:55 (NH3 0,2% v/v)

Método B (HPLC):

Detalhes da coluna	Lux C4 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	Ambiente
Vazão	1 mL/min.
Comprimento de onda do detector	220 nm
Volume de injeção	1 µL
Condições isocráticas	MeOH

Método C (SFC):

Detalhes da coluna	Lux A1 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	40 ºC
Vazão	4 mL/min.
Comprimento de onda do detector	210 – 400 nm
Volume de injeção	1 µL
BPR	125 BarG
Condições isocráticas	IPA:CO2 20:80 (NH3 0,1% v/v)

Método D (SFC):

Detalhes da coluna	Chiralpak IG (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	40 ºC
Vazão	4 mL/min.
Comprimento de onda do detector	210 – 400 nm
Volume de injeção	1 µL
BPR	125 BarG
Condições isocráticas	MeOH:CO2 50:50

Método E (HPLC):

Detalhes da coluna	Lux A1 (4,6 mm x 150 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	Ambiente
Vazão	1 mL/min.
Comprimento de onda do detector	254 nm
Volume de injeção	1 µL
Condições isocráticas	MeOH

Método F (SFC):

Detalhes da coluna	Chiralpak IG (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura da coluna	40 ºC
Vazão	4 mL/min
Comprimento de onda do detector	210 – 400 nm
Volume de injeção	1 µL
BPR	125 BarG
Condições isocráticas	EtOH:CO2 20:80 (NH3 0,2% v/v)

Nomenclatura

[00284] A menos que indicado de outra forma, a nomenclatura das estruturas foi determinada usando a função '*Convert Structure to Name*' do ChemDraw Professional 15,1 ou 17.1 (CambridgeSoft/PerkinElmer). Nos casos dos 'Exemplo 25 e Exemplo 26' e 'Exemplo 65 e Exemplo 66', o grupo do álcool terciário foi provisoriamente atribuído com base em achados anteriores nos quais dados sobre a estrutura cristalina por raios-X foram obtidos e o parâmetro Flack determinado mostrou que a configuração (*S*) nesse centro quiral resulta nos estereoisômeros mais ativos. Além disso, para os Exemplos 184, 185, 210-228, 278, 279, 281-294, 299-304, 307-320, 322-324, 326-336 que contêm um grupo espirociclopentano e um único estereoisômero na posição do álcool terciário, atribuiu-se também a configuração (*S*) ao centro quiral para esses compostos por inferência a partir da série análoga de *gem*-dimetila. No entanto, deve-se notar que, para todos esses Exemplos, pode ser o caso de ter-se atribuído a configuração incorreta na posição do álcool terciário devido a um erro na determinação dos dados de cristalografia por raios-X ou na estratégia de inferir-se a estereoquímica a partir de outros compostos. Portanto, é possível que esses compostos tenham a configuração oposta nessa posição – ou seja, os compostos podem ter a configuração oposta (*R*) nessa posição. Os dois enantiômeros (*R*) e (*S*) são aqui descritos, como mais potente preferido. O Exemplo 320 também tem um

segundo centro quiral na fenilpiperazina, ao qual foi atribuída a configuração (*R*) por inferência a partir do Exemplo 278 correspondente que foi preparado a partir do *terc*-butila (*R*)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato enantiopuro comercial. Nesse caso, os compostos com configuração (*S*) nesse centro são menos potentes. Para o Exemplo 393 (e consequentemente, Exemplos 394 e 395), o precursor intermediário (*R*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina recebeu essa atribuição em relação ao enantiômero co-separado com base no pressuposto de que o derivado de (*R*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina exibiria maior atividade do que o derivado de (*S*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina no ensaio bioquímico de USP19 que seria coerente com o SAR conhecidos de compostos de tipo semelhante (por exemplo, em comparação às piperazina ureias). Do mesmo modo, no caso dos Exemplos 396 e 397, seus precursores intermediários *terc*-butila ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato e *terc*-butila ((2*S*,4*R*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato receberam essa atribuição em relação a seus enantiômeros co-separados com base no pressuposto de que os derivados dessas (*S*)-2-fenilpiperidinas exibiram maior atividade do que os derivados de (*R*)-2-fenilpiperidinas no ensaio bioquímico de USP19 que seria coerente com o SAR conhecidos de compostos de tipo semelhante (por exemplo, em comparação às piperazina ureias).

Procedimentos gerais

Procedimento geral 1: Epoxidação de Corey-Chaykovsky

[00285] A uma suspensão de iodeto de trimetilsulfônio (2,5 equiv.) em DMSO sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se hidreto de sódio de porção em porção (dispersão 60% em óleo mineral, 2,5 equiv.). A mistura resultante foi agitada por 2 horas antes de uma solução de cetona (1 equiv.) em DMSO ser adicionada lentamente e a mistura de reação foi aquecida até 50 ºC. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e resfriada bruscamente pela adição de água. A

mistura resultante foi extraída com éter dietílico, a camada orgânica foi seca ($MgSO_4$) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o epóxido bruto.

Procedimento geral 2: Abertura do epóxido com um nucleófilo

[00286] O nucleófilo adequado (1 equiv.), o epóxido (1-3 equiv.) e uma base (1-5 equiv.) foram suspensos em um solvente e a mistura de reação foi aquecida sob as condições declaradas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, adicionou-se NH_4Cl(aq) saturado ou água e a mistura resultante foi extraída com DCM ou EtOAc (x 3). Os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases ou $MgSO_4$), concentrados sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o produto.

Procedimento geral 3: Desproteção de Boc para base livre

[00287] A amina protegida por Boc (1 equiv.) foi dissolvida em DCM e adicionou-se TFA. A reação foi agitada à temperatura ambiente pelo tempo declarado antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em uma mistura de MeOH e DCM e carregado em um cartucho SCX-2 pré-equilibrado. A coluna foi lavada com uma mistura 1:1 de DCM/MeOH e o composto básico foi eluído usando uma mistura 3:2 de DCM/NH_3 2 M em MeOH. As frações amoniacais foram concentradas para fornecer o produto desejado.

Procedimento geral 4: Acoplamento de HATU

[00288] A amina adequada (1 equiv.), ácido carboxílico (1,0-1,5 equiv.) e HATU (1-1,5 equiv.) foram dissolvidos em DCM e adicionou-se DIPEA (1-4 equiv.). A reação foi agitada por 1-24 horas antes de ser resfriada bruscamente pela adição de $NaHCO_3$(aq) saturado. A mistura resultante foi extraída com DCM (x 3) usando um separador de fases. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o produto.

Procedimento geral 5: Acoplamento de Suzuki

[00289] Um frasco de reação foi carregado com uma mistura do haleto adequado (1 equiv.), o reagente organoborano (1-3 equiv.), um catalisador de Pd (0,05-0,1 equiv.) e uma base inorgânica (2-5 equiv.) em uma mistura de água e 1,4-dioxane ou tolueno, como indicado. A mistura foi desgaseificada por esvaziamento e preenchimento com N2 três vezes ou por borbulhamento com N2 por 5-15 minutos, depois o tubo de reação foi fechado. A reação foi aquecida sob as condições indicadas pelo tempo indicado e deixada resfriar até a temperatura ambiente. Adicionou-se água ou NH4Cl(aq) saturado e a mistura resultante foi extraída com DCM (x 3). Os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases), concentrados sob pressão reduzida e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o produto.

Procedimento geral 6: Biblioteca de abertura de epóxidos em BioShake

[00290] A uma solução da amida adequada (93,9 µmol, 1 equiv.) e *terc*-butóxido de potássio (141 µmol, 1,5 equiv.) em DMF (0,4 mL), adicionou-se uma solução do Epóxido 4 (93,9 µmol, 1,0 equiv.) em DMF (0,4 mL). A mistura de reação foi aquecida até 80 ºC e agitada por 16 horas em um agitador-aquecedor BioShake IQ. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* (Genevac EZ-2) e o resíduo restante foi dissolvido em DCM (0,7 mL), lavado com água (0,7 mL) e passado através de um separador de fases em paralelo. Em casos sem separação de camadas nem passagem através da frita, a solução foi concentrada *in vacuo* (Genevac EZ-2), dissolvida em DMSO (0,5-1,0 mL) e passada através de filtro de seringa antes da purificação por HPLC preparativa.

Procedimento geral 7: Biblioteca de abertura de epóxidos, desproteção de N-Boc e acoplamento de amida

[00291] A amida ou heterociclo adequado (3 mmol) foi dissolvido em DMSO (5 mL) e adicionou-se carbonato de césio (3,3 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, depois, o epóxido adequado

(3 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 70 ºC por 16 horas, então resfriada e vertida em água. A mistura foi extraída (EtOAc x 2) e os extratos orgânicos foram lavados com água, secos (Na2SO4) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em uma solução de TFA 10% em DCM (20 mL). A solução foi agitada por 16 horas então concentrada *in vacuo*. O resíduo restante foi dissolvido em uma solução de *N*-óxido de benzotriazol (10% p/v) em DMF (8 mL). A solução resultante foi dividida em porções de 1 mL. O ácido carboxílico adequado (0,45 mmol) foi adicionado a cada uma, seguido por trimetilamina (114 mg, 1,125 mmol) e EDC (144 mg, 0,75 mmol). A mistura foi agitada por 16 horas, depois diluída com água e extraída usando DCM. O extrato orgânico foi lavado com água (x 3) e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa e as frações adequadas foram concentradas sob fluxo de nitrogênio a 70 ºC para fornecer o produto.

Procedimento geral 8: Formação de cloreto de carbamoíla

[00292] A uma solução da amina adequada (1 equiv.) e piridina ou DIPEA (2-5 equiv.) em DCM ou THF a 0 ºC, adicionou-se uma solução de trifosgênio (0,3-0,6 equiv.) em DCM ou THF, respectivamente, a 0 ºC. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1-24 horas antes de ser resfriada bruscamente com HCl 0,5-1 M e extraída com DCM (x 3) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* para fornecer o produto que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Procedimento geral 9: Formação de ureia usando cloreto de carbamoíla como intermediário

[00293] O cloreto de carbamoíla (1-2.0 equiv.), amina ou sal amina.HCl adequado (1-3 equiv.) e DIPEA (2-6 equiv.) foram agitados no solvente declarado à temperatura ambiente pelo tempo indicado antes de NaHCO3(aq) saturado ser adicionado. A mistura resultante foi extraída com

DCM (x 3) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash para fornecer o produto.

Procedimento geral 10: Formação de ureia usando carbamato de 4-nitrofenila como intermediário

[00294] Uma solução do carbamato de 4-nitrofenila (1 equiv.) e amina (5 equiv.) adequados em DMA foi aquecida a 80 ºC pelo tempo indicado antes que a mistura de reação fosse concentrada em um evaporador Genevac EZ-2 (BP baixa+alta, 70 ºC) e o resíduo foi purificado por cromatografia flash para fornecer o produto.

Procedimento geral 11: Biblioteca 2 de abertura de epóxidos, desproteção de N-Boc e acoplamento com amida

[00295] O nucleófilo a ser variado (3 mmol) foi dissolvido em DMSO (5 mL) seguido pela adição de *terc*-butóxido de potássio (370 mg, 3,3 mmol). A mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente por 30 minutos antes de adicionar o Epóxido 2 (640 mg, 3 mmol). A mistura de reação foi agitada a 70 ºC por 16 horas, resfriada até a temperatura ambiente e vertida em água (30 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL), a fase orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL), seca (Na2SO4) e concentrada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi dissolvido em TFA/DCM 1:9 (20 mL). A solução foi agitada durante a noite (16-18 h) à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 8 mL de uma solução de *N*-óxido de benzotriazol (100 g) em DMF (1 L). Uma porção de 1 mL foi retirada e colocada em um frasco de reação separado. O Ácido 1 ou Ácido 3 (0,45 mmol), trietilamina (114 mg, 1,13 mmol) e EDC (144 mg, 0,75 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante a noite (16-18 h) à temperatura ambiente, antes de ser diluída com água (3 mL) e o produto foi extraído com DCM (4 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 3 mL) e a fase orgânica combinada

foi evaporada até a secura. O resíduo bruto foi purificado usando HPLC preparativa para fornecer os compostos do título.

Procedimento geral 12: Biblioteca de abertura de epóxidos usando o Epóxido 5

[00296] A uma solução agitada contendo o nucleófilo a ser variado (0,2-0,3 mmol, 1,2 equiv.) e carbonato de césio (60-100 mg, 1,0 equiv.) em DMSO (0,7 mL), adicionou-se o Epóxido 5 (50-90 mg, 1,0 equiv.). A mistura de reação foi agitada em um forno a 115 ºC. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado foi purificado diretamente por HPLC preparativa para fornecer os compostos do título.

Procedimento geral 13: Síntese da biblioteca de ureias usando trifosgênio

[00297] Uma solução 5% p/v de trifosgênio (59,4 mg, 200 μmol) em clorofórmio (1,2 mL) foi preparada e resfriada até 5 C. Depois de 30 minutos, a amina a ser variada (147 μmol, 1 equiv.) em DMF (soluções estoque 0,2-1,5 M) foi adicionada e a mistura de reação agitada a 5 ºC. Depois de 30 minutos adicionais, adicionou-se trietilamina (1,5 equiv.) gota a gota e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após resfriamento até 5 ºC, 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (50 mg, 147 μmol) e mais trietilamina (1 equiv.) foram adicionados e deixou-se que a temperatura aumentasse até a temperatura ambiente. Depois de 12 horas, os voláteis foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa.

Procedimento geral 14: Síntese da biblioteca de ureias usando bis(2,2,2-trifluoroetil) carbonato

[00298] A uma solução da amina a ser variada (52,4 μmol, 1 equiv.) em DMF (8 mL) em um frasco de vidro, adicionou-se bis(2,2,2-trifluoroetil) carbonato (26,0 mg, 115 μmol). A mistura de reação foi aquecida em um forno a 90 ºC por 4 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi

dissolvido em DMF (1 mL). 3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (19,6 mg, 57,6 µmol) e DBU (2,39 mg, 15,7 µmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida em um forno a 90 ºC por 12 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa.

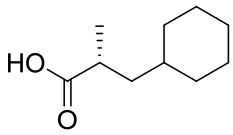
Procedimento geral 15: Síntese da biblioteca de ureias usando cloreto de carbamoíla

[00299] Cada poço de uma placa de microtitulação de 96 poços foi carregado com soluções estoque em DMF de cloreto de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (77-100 mg, 0,249 mmol, 1 equiv.) e a amina a ser variada (0,230-0,300 mmol, 1,2 equiv.). Adicionou-se DIPEA (2,0 equiv.) e as misturas de reação foram agitadas à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, a temperatura foi aumentada para 80 ºC por 2,5 horas. Os voláteis foram evaporados até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa.

Procedimento geral 16: Síntese da biblioteca de ureias usando cloreto de carbamoíla, desproteção de N-Boc

[00300] Cada poço de uma placa de microtitulação de 96 poços foi carregado com soluções estoque em DMF de cloreto de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (77-100 mg, 0,249 mmol, 1 equiv.) e a amina a ser variada (0,230-0,300 mmol, 1,2 equiv.). Adicionou-se DIPEA (2,0 equiv.) e as misturas de reação foram agitadas à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, a temperatura foi aumentada para 80 ºC por 2,5 horas. Os voláteis foram evaporados até a secura e adicionou-se TFA/DCM 1:4 (1 mL). Depois de 4 horas, os voláteis foram evaporados até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa.

Ácido 1: Ácido (*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoico



[00301] *Etapa 1: Cloreto de 3-ciclo-hexilpropanoíla:* Ácido 3-ciclo-hexilpropanoico (2,19 mL, 12,8 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (40 mL) e a mistura foi resfriada até 0 ºC. Cloreto de tionila (1,88 mL, 25,6 mmol) foi adicionado. A solução incolor foi aquecida ao refluxo por 1,75 hora antes que a reação fosse resfriada até a temperatura ambiente e agitada por 67,5 horas adicionais. A mistura foi concentrada e o óleo amarelo foi seco por destilação azeotrópica com tolueno (2 x 10 mL) para fornecer o composto do título bruto (2,3 g, quantitativo) que foi usado sem purificação adicional. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 2,90 (t, 2H), 1,76-1,47 (m, 7H), 1,33-1,07 (m, 4H), 0,96-0,84 (m, 2H).

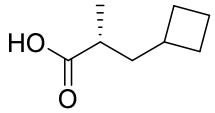
[00302] *Etapa 2: (R)-4-Benzil-3-(3-ciclo-hexilpropanoil)oxazolidin-2-ona:* (*R*)-4-Benziloxazolidin-2-ona (2,33 g, 13,2 mmol) foi dissolvida em THF anidro (40 mL) e a mistura resfriada até -78 ºC. *n*-Butil-lítio (2,5 M em hexanos, 5,27 mL, 13,2 mmol) foi adicionado gota a gota para formar uma solução incolor que foi agitada a -78 ºC por 1,5 hora. Cloreto de 3-ciclo-hexilpropanoíla (2,3 g, 13,2 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a -78 C por 1 hora, então deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 18 horas adicionais. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (aq) (14 mL) e a mistura foi concentrada. O resíduo foi repartido entre EtOAc (20 mL) e água (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 x 20 mL), secos com sulfato de magnésio anidro e concentrados. O produto bruto foi lavado com ciclo-hexano gelado para fornecer o composto do título (3,84 g, 93%). RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 7,38-7,18 (m, 5H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 1,80-1,52 (m, 7H), 1,37-1,08 (m, 4H), 1,00-0,87 (m, 2H).

[00303] *Etapa 3: (R)-4-Benzil-3-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona:* (*R*)-4-Benzil-3-(3-ciclo-hexilpropanoil)oxazolidin-2-ona (2,50 g, 7,93 mmol) foi dissolvida em THF anidro (40 mL) e resfriada até -78 ºC. NaHMDS (1 M em THF, 8,72 mL, 8,72 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução amarela foi agitada a -78 ºC por 40 minutos. Adicionou-se iodometano (2,48 mL, 39,6 mmol) gota a gota e a mistura de reação foi deixada agitar por 21 horas. Adicionou-se salmoura (10 mL) gota a gota e deixou-se que a temperatura aumentasse até a temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi repartido entre DCM e água. A mistura bifásica foi separada e a camada aquosa, extraída com DCM (x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, filtrados (separador de fases) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-10% em PE) para fornecer o composto do título (1,66 g, 64%). RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 7,39-7,17 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,78-1,58 (br m, 6H), 1,32-1,08 (br m, 8H), 0,96-0,82 (br m, 2H).

[00304] *Etapa 4: Ácido (R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoico:* Uma solução de hidróxido de sódio (143 mg, 5,99 mmol) em água (3 mL) foi adicionada a peróxido de hidrogênio 30% p/p (3,06 mL, 29,9 mmol) a 0 ºC e a solução foi agitada. Depois de 10 minutos, a mistura resultante foi adicionada gota a gota a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (990 mg, 2,99 mmol) em uma mistura de água (10 mL) e THF (40 mL) a 0 ºC e a solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 2 horas antes de ser agitada à temperatura ambiente por 14 horas. Adicionou-se solução saturada de tiossulfato de sódio (aq) (35 mL) gota a gota a 0 ºC e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. A solução foi repartida entre DCM (50 mL) e água (50 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 20

mL) e as camadas orgânicas foram descartadas. A camada aquosa foi acidificada com HCl(aq) 2 M para ~pH 2. A solução resultante foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 20 mL), salmoura (2 x 20 mL), secos (MgSO4) e concentrados para fornecer o composto do título (510 mg, 95%) que foi usado sem purificação adicional. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 11,99 (s, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,75-1,55 (br m, 5H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 5H), 1,04 (d, 3H), 0,91-0,77 (m, 2H).

Ácido 2: Ácido (*R*)-3-ciclobutil-2-metilpropanoico



[00305] *Etapa 1: (R)-4-Benzil-3-(3-ciclobutilpropanoil)oxazolidin-2-ona:* Cloreto de pivaloíla (1,2 mL, 9,75 mmol) e depois trietilamina (1,41 mL, 10,1 mmol) foram adicionados a uma suspensão de ácido 3-ciclobutilpropanoico (500 mg, 3,90 mmol), (*R*)-4-benziloxazolidin-2-ona (760 mg, 4,29 mmol) e cloreto de lítio (331 mg, 7,80 mmol) em THF (10 mL) a -20 ºC. Depois de 30 minutos, a reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente antes de ser resfriada bruscamente pela adição de NaHCO3(aq) saturado (60 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 30 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-30% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (966 mg, 86%) como um óleo viscoso incolor. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 4,67 (ddt, *J* = 10,5; 6,9; 3,2 Hz, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, *J* = 13,4; 3,4 Hz, 1H), 2,91 – 2,73 (m, 3H), 2,34 (hept, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 4H), 1,69 – 1,60 (m, 2H).

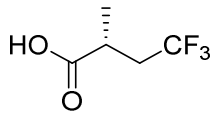
[00306] *Etapa 2: (R)-4-Benzil-3-((R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona:* NaHMDS (1 M em THF, 1,91 mL, 1,91

mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-(3-ciclobutilpropanoil)oxazolidin-2-ona (500 mg, 1,74 mmol) em THF (8,7 mL) a -78 ºC e, depois de 90 minutos, iodometano (0,542 mL, 8,70 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi deixada agitar a -78 ºC durante a noite antes de deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de NH4Cl(aq) saturado (60 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 30 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-30% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (360 mg, 68%) como um óleo viscoso incoloro. LCMS (Método A): RT = 1,91 min., *m/z* = 302 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,36 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 4,65 (ddt, *J* = 10,3; 7,0; 3,1 Hz, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 3,69 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 13,4; 3,3 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 13,4; 9,6 Hz, 1H), 2,33 (hept, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,01 (dddt, *J* = 19,0; 11,7; 7,7; 3,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,73 (m, 3H), 1,63 (tt, *J* = 18,3; 9,0 Hz, 2H), 1,56 – 1,49 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00307] *Etapa 3: Ácido (R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoico:* Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio 30% (0,453 mL, 4,43 mmol) foi adicionada a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-((*R*)-3-ciclobutil-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (334 mg, 1,11 mmol) em THF (5,5 mL) e água (5,5 mL) a 0 ºC. Depois de 5 minutos, adicionou-se hidróxido de sódio (53 mg, 2,22 mmol) e a mistura foi agitada por 2 horas antes que a reação fosse resfriada bruscamente pela adição de tiossulfato de sódio(aq) saturado (2 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* para remover o THF e a mistura bifásica resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL). O pH da fase aquosa foi ajustado para pH 2 pela adição de HCl(aq) 2 M, e a mistura foi extraída com éter dietílico (3 x 10 mL). As extrações etéreas combinadas foram passadas através de um separador de fases, cuidadosamente concentradas a 45 ºC (sem vácuo) e o

resíduo foi seco a 30 kPa (300 mbares) (sem calor) por 5 minutos para fornecer o composto do título (172 mg, 92%) como um óleo amarelo muito claro contendo éter dietílico 15% p/p. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,05 (dtt, *J* = 19,1; 7,9; 3,9 Hz, 2H), 1,91 – 1,74 (m, 3H), 1,67 – 1,48 (m, 3H), 1,18 – 1,10 (m, 3H).

Ácido 3: Ácido (*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



[00308] *Etapa 1: (R)-4-Benzil-3-(4,4,4-trifluorobutanoil)oxazolidin-2-ona:* Cloreto de pivaloíla (6,50 mL, 52,8 mmol) e depois trietilamina (7,65 mL, 54,9 mmol) foram adicionados a uma suspensão de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (3,00 g, 21,1 mmol), (*R*)-4-benziloxazolidin-2-ona (3,74 g, 21,1 mmol) e cloreto de lítio (1,79 g, 42,2 mmol) em THF (50 mL) a -20 ºC. Depois de 30 minutos, a reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente antes de ser resfriada bruscamente pela adição de NaHCO3(aq) saturado (60 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 30 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*, o resíduo foi dissolvido em DCM (75 mL) e lavado com NH3(aq) ~15%. A fase orgânica foi passada através de um separador de fases, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-15% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (2,04 g, 32%) como um óleo viscoso amarelo claro. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 4,69 (ddt, *J* = 9,5; 7,3; 3,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 2H), 3,34 – 3,15 (m, 3H), 2,78 (dd, *J* = 13,4; 9,6 Hz, 1H), 2,64 – 2,47 (m, 2H).

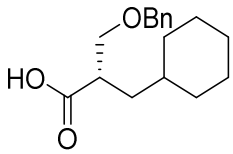
[00309] *Etapa 2: (R)-4-Benzil-3-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona:* NaHMDS (1 M em THF, 3,07 mL, 3,07 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-(4,4,4-trifluorobutanoil)oxazolidin-2-ona (740 mg, 2,46 mmol) em THF (12 mL) a -

78 ºC e, depois de 90 minutos, iodometano (0,765 mL, 12,3 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi deixada aquecer lentamente até -20 ºC e agitada a -20 ºC durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente a -20 ºC pela adição de NH4Cl(aq) saturado (50 mL) e água (50 mL). Após aquecimento até a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com DCM (3 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases, concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-20% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (473 mg, 61%) como um óleo viscoso amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,59 min., *m/z* = 316 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 4,73 – 4,67 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 13,4; 3,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 2H), 2,19 (dqd, *J* = 15,5/; 10,8; 4,8 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN 13C (126 MHz, CDCl3): δ 174,82; 152,97; 135,08; 129,57; 129,13; 127,62; 126,45 (q; *J* = 276,9 Hz); 66,47; 55,44; 37,99; 36,62 (q, *J* = 28,7 Hz), 32,52 (q, *J* = 2,6 Hz), 18,56.

[00310] *Etapa 3: Ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico:* Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio 30% (0,613 mL, 6,00 mmol) foi adicionada a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona (473 mg, 1,50 mmol) em THF (4 mL) e água (4 mL) a 0 ºC. Depois de 5 minutos, adicionou-se hidróxido de sódio (72 mg, 3,00 mmol) e a mistura foi agitada por 70 minutos antes que a reação fosse resfriada bruscamente pela adição de tiossulfato de sódio(aq) saturado (2 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* para remover o THF e a mistura bifásica resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL). O pH da fase aquosa foi ajustado para pH 2 pela adição de HCl(aq) 2 M e a mistura foi extraída com DCM (3 x 10 mL). As extrações ácidas combinadas com DCM foram passadas através de um separador de fases, cuidadosamente concentradas a 50 ºC (sem vácuo) e o

resíduo seco a 5 kPa (50 mbares) (sem calor) por 5 minutos para fornecer o composto do título (250 mg, quantitativo) como um óleo amarelo muito claro contendo DCM 8% p/p. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 10,96 (s, 1H), 2,84 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,69 (dqd, *J* = 15,1; 10,9; 7,0 Hz, 1H), 2,18 (dqd, *J* = 15,1; 10,6; 6,3 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ácido 4: Ácido (*S*)-3-(benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoico

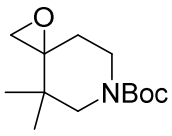


[00311] *Etapa 1: (R)-4-Benzil-3-((S)-3-(benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoil)oxazolidin-2-ona:* Sob N2, a uma solução resfriada com gelo de (*R*)-4-benzil-3-(3-ciclo-hexilpropanoil)oxazolidin-2-ona (Ácido 1, Etapa 2) (200 mg, 0,634 mmol) em DCM (4 mL), adicionou-se tetracloreto de titânio (76 µL, 0,698 mmol). A mistura foi agitada a 0 ºC por 10 minutos antes de trietilamina (97 µL, 0,698 mmol) ser adicionada. A reação foi agitada a 0 ºC por 45 minutos antes de éter benzil clorometílico (0,106 mL, 0,761 mmol) ser adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 2,5 horas antes de ser resfriada bruscamente com NH4Cl(aq) saturado (50 mL). A mistura foi extraída com DCM (3 x 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NH4Cl(aq) saturado (50 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), passada através de um separador de fases, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-50% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (223 mg, 80%) como um óleo amarelo muito claro. LCMS (Método A): RT = 2,21 min., *m/z* = 436 [M+H]+.

[00312] *Etapa 2: Ácido (S)-3-(benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoico:* Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio 30% (0,209 mL, 2,05 mmol) foi adicionada a uma solução de (*R*)-4-benzil-3-((*S*)-3-(benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoil)oxazolidin-2-ona (223 mg, 0,512 mmol) em THF (2,5 mL) e água (2,5 mL) a 0 ºC e, depois de 5 minutos,

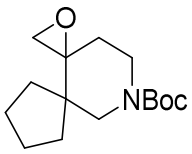
hidróxido de sódio (24,5 mg, 1,02 mmol) foi adicionado. Depois de 2 horas, a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas adicionais antes que a reação fosse resfriada bruscamente pela adição de tiossulfato de sódio(aq) saturado (2 mL). A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* sem aquecimento para remover o THF. A mistura bifásica resultante foi diluída com água (2 mL) e extraída com DCM (3 x 5 mL). A fase aquosa foi acidificada para ~pH 2 pela adição de HCl(aq) 2 M e extraída com DCM (3 x 5 mL) usando um separador de fases. As extrações com DCM sob condições básicas e ácidas foram combinas, concentradas *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-60% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (73 mg, 51%) como uma goma amarela clara. LCMS (Método A): RT = 1,71 min., *m/z* = 275 [M-H]-. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,46 – 7,07 (m, 5H), 4,55 (s, 1H), 3,63 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 9,3; 4,9 Hz, 1H), 2,83 (tt, *J* = 8,7; 5,3 Hz, 1H), 1,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,73 – 1,50 (m, 5H), 1,39 – 1,03 (m, 6H), 0,97 – 0,78 (m, 2H).

Epóxido 1: *terc*-butila 4,4-dimetil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato



[00313] Preparado de acordo com o Procedimento geral 1, usando iodeto de trimetilsulfônio (561 mg, 2,75 mmol), hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 110 mg, 2,75 mmol) e *terc*-butila 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (250 mg, 1,10 mmol) em DMSO (2,6 mL) para fornecer o composto do título (290 mg, >100%) que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 1,47 min., *m/z* = 142 [M-Boc+H]+. MN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 3,84-3,74 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (d, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Epóxido 2: *terc*-butila 1-oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecano-10-carboxilato

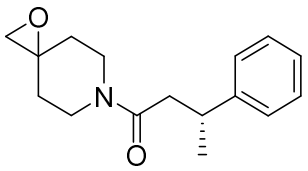


[00314] *Etapa 1: terc-butila 10-oxo-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: terc*-butóxido de potássio (24,8 g, 221 mmol) foi adicionado de porção em porção a uma solução de *terc*-butila 4-oxopiperidina-1-carboxilato (20 g, 100 mmol) em tolueno (200 mL) em um RBF com 3 bocas de 1 L, equipado com um condensador de refluxo sob N2 à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, 1,4-dibromobutano (12,0 mL, 100 mmol) foi adicionado gota a gota durante 15 minutos e a reação aquecida ao refluxo por 2 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com NH4Cl(aq) saturado/água 1:1 (200 mL) e extraída com EtOAc (3 x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), secas (MgSO4) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-15% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (8,26 g, 32%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,52 min., *m/z* = 198 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,70 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 4H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

[00315] *Etapa 2: terc-butila 1-oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecano-10-carboxilato:* A uma suspensão de iodeto de trimetilsulfônio (18,8 g, 92,1 mmol) em DMF (200 mL) a 0 ºC sob N2, adicionou-se hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 3,68 g, 92,1 mmol) de porção em porção durante 15 minutos. Após agitação por 30 minutos, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora adicional antes de uma solução de *terc*-butila 10-oxo-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (15,6 g, 61,4 mmol) em DMF (100 mL) ser adicionada gota a gota durante 30 minutos usando um funil de gotejamento com pressão equalizada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias e lentamente resfriada pela adição de água (20 mL). A mistura resultante foi concentrada *in vacuo*,

água (600 mL) foi adicionada e a mistura extraída com EtOAc (3 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO4), filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-20% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (14,0 g, 85%) como um líquido incolor. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 3,57 (s, 2H), 3,35 – 3,16 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,78 – 1,21 (m, 10H (o sinal sobrepõe-se com HDO)).

Epóxido 3: (*R*)-3-Fenil-1-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)butan-1-ona

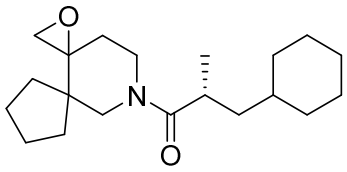


[00316] *Etapa 1: (R)-1-(3-Fenilbutanoil)piperidin-4-ona:* Cloridrato de piperidin-4-ona (1,70 g, 12,6 mmol) foi suspenso em DCM (15 mL). EDC (2,89 g, 15,1 mmol) e DMAP (153 mg, 1,26 mmol) foram adicionados à suspensão agitada, seguidos por DIPEA (11 mL, 62,7 mmol). Depois de 10 minutos, uma solução de ácido (*R*)-3-fenilbutanoico (2,47 g, 15,1 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionada. Depois de 20 horas, mais uma porção de EDC (2,89 g, 15,1 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada por 4 horas adicionais, então resfriada bruscamente pela adição de bicarbonato de amônio saturado (150 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (50 mL) e salmoura (50 mL), secos com MgSO4 e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-60% em éter de petróleo) para fornecer o composto do título (2,93 g, 95%). LCMS (Método B): RT = 1,07 min., *m/z* = 246 [M+H]+. RMN 1H (300 MHz, CDCl3): δ 7,44-7,13 (m, 5H), 4,30-4,03 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 3,46 (tdd, 2H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,82-2,61 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,54-1,33 (m, 2H).

[00317] *Etapa 2: (R)-3-Fenil-1-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-il)butan-1-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 1 usando

iodeto de trimetilsulfônio (6,09 g, 29,9 mmol), hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 1,19 g, 29,9 mmol) e (*R*)-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-ona (2,93 g, 11,9 mmol) em DMSO (15 mL) para fornecer o composto do título (2,68 g, 87%). LCMS (Método B): RT = 1,02 min., *m/z* = 260 [M+H]+. RMN 1H (300 MHz, CDCl3): δ 7,43-7,14 (m, 5H), 4,30-3,95 (m, 1H), 3,69-3,18 (m, 4H), 2,84-2,47 (m, 4H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 2H), 1,37 (d, 3H).

Epóxido 4: (2*R*)-3-Ciclo-hexil-1-(1-oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecan-10-il)-2-metilpropan-1-ona



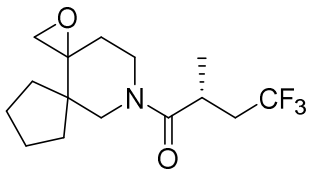
[00318] *Etapa 1: 7-Azaspiro[4.5]decan-10-ona:* A uma solução agitada de *terc*-butila 10-oxo-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (3,68 g, 14,5 mmol) em DCM (30 mL), adicionou-se TFA (11,1 mL, 145 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado usando 3 x cartuchos SCX-2 pré-equilibrados de 10 g (lavados com solução de MeOH 20%/DCM, eluídos com solução de NH3 7M em MeOH/DCM 20%). As frações básicas foram concentradas *in vacuo* para fornecer o composto do título (2.14 g, 96%) como um óleo amarelo. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,28 (s, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,66 – 1,58 (m, 4H), 1,49 – 1,42 (m, 2H).

[00319] *Etapa 2: (R)-7-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-ona:* A uma solução agitada do Ácido 1 (2,8 g, 16,4 mmol) e DIPEA (9,54 mL, 54,8 mmol) em DCM (50 mL), adicionou-se HATU (7,81 g, 20,6 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 15 minutos, 7-azaspiro[4.5]decan-10-ona (2,1 g, 13,7 mmol) foi adicionado. Depois de 2,5 horas, uma solução de NaHCO3 (aq) saturado e mais DCM foram

adicionados e a solução bifásica resultante foi separada e extraída com DCM (x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (separador de fases), concentradas *in vacuo*, e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-40% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (3,15 g, 75%) como um óleo amarelo. LCMS (Método A): RT = 1,87 min., *m/z* = 306 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,97 -3,42 (m, 4H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 2,04 – 1,84 (br m, 2H), 1,78 – 1,59 (br m, 10H), 1,52 – 1,44 (m, 2H), 1,34 – 1,07 (m, 8H), 0,96 – 0,81 (br m, 2H).

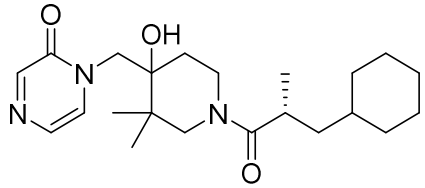
[00320] *Etapa 3: (2R)-3-Ciclo-hexil-1-(1-oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecan-10-il)-2-metilpropan-1-ona:* A uma solução agitada de iodeto de trimetilsulfônio (2,42 g, 11,9 mmol) em DMF (20 mL) a 0 ºC, adicionou-se hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 474 mg, 11,9 mmol) de porção em porção. A mistura foi agitada por 50 minutos antes de uma solução de (*R*)-7-(3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-ona (2,41 g, 7,91 mmol) em DMF (10 mL) ser adicionada gota a gota para fornecer uma solução amarela. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com água e extraída para EtOAc (x 2). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (x 3), NaHCO3(aq) saturado e salmoura e secas (separador de fases). Os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (2,18 g, 86%). LCMS (Método A): RT = 2,00 min., *m/z* = 320 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 4,00 – 3,19 (m, 4H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 1,88 – 1,55 (br m, 11H), 1,51 – 1,29 (m, 4H), 1,28 – 1,06 (br m, 8H), 0,94 – 0,80 (br m, 3H).

Epóxido 5: (2*R*)-1-(1-Oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecan-10-il)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ona



[00321] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento para o Epóxido 4, exceto que, na Etapa 2, o Ácido 3 foi usado em vez do Ácido 1.

Exemplo 1: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



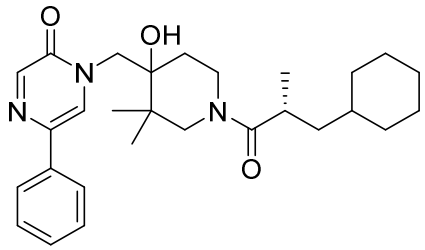
[00322] *Etapa 1: terc-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando pirazin-2(1*H*)-ona (30 mg, 0,312 mmol), Epóxido 1 (98 mg, 0,406 mmol) e carbonato de césio (204 mg, 0,624 mmol) em NMP (1 mL), aquecidos até 80 ºC por 3 horas para fornecer o composto do título (50 mg, 47%). LCMS (Método A): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 338 [M+H]+; 282 [M-buteno+H]+.

[00323] *Etapa 2: 1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)piperidina-1-carboxilato (50 mg, 0,148 mmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (35 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,37 min., *m/z* = 238 [M+H]+.

[00324] *Etapa 3: 1-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,211 mmol), Ácido 1 (43 mg, 0,253 mmol), HATU (120 mg, 0,316 mmol) e DIPEA (0,15 mL, 0,843 mmol) em DCM (3 mL), para fornecer o composto do título (32 mg, 37%). LCMS (Método B): RT = 1,29 min., *m/z* = 390 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,3; 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,3 Hz,

1H), 4,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 3,78 – 3,58 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,02 – 2,78 (m, 2H), 1,74 – 1,39 (m, 7H), 1,26 – 0,75 (m, 18H).

Exemplo 2: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1*H*)-ona



[00325] *Etapa 1: terc-butila 4-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-bromopirazin-2(1*H*)-ona (2,62 g, 15 mmol), Epóxido 1 (3,98 g, 16,5 mmol) e DIPEA (13,1 mL, 75 mmol) em NMP (30 mL), aquecidos até 110 ºC por 20 horas para fornecer o composto do título (850 mg, 13%). LCMS (Método B): RT = 1,18 min., *m/z* = 316, 318 [M-Boc+H]+.

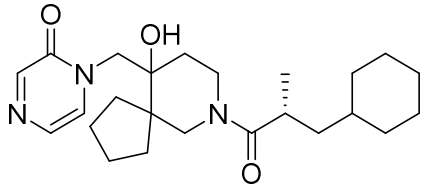
[00326] *Etapa 2: 5-Bromo-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (850 mg, 2,04 mmol), DCM (10 mL) e TFA (5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (510 mg, 79%). LCMS (Método B): RT = 0,41 min., *m/z* = 316, 318 [M+H]+.

[00327] *Etapa 3: 5-Bromo-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-bromo-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (510 mg, 1,61 mol), Ácido 1 (302 mg, 1,77 mmol), HATU (736 mg, 1,94 mmol) e DIPEA (0,85 mL, 4,84 mmol) em DCM (10 mL) para fornecer o composto do título (600 mg, 79%).

LCMS (Método B): RT = 1,44 min., *m/z* = 468, 470 [M+H]+.

[00328] *Etapa 4: 1-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), ácido fenilborônico (31,2 mg, 0,256 mmol), Pd(PPh3)4 (9,87 mg, 8,50 µmol) e K3PO4 (90,6 mg, 0,427 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) e água (0,2 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (29 mg, 69%). LCMS (Método A): RT = 1,79 min., *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,15 (s, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 1H), 3,84 – 3,62 (m, 2H), 3,37 – 3,13 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,03 – 2,75 (m, 2H), 1,78 – 1,38 (m, 7H), 1,31 – 0,73 (m, 18H).

Exemplo 3: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



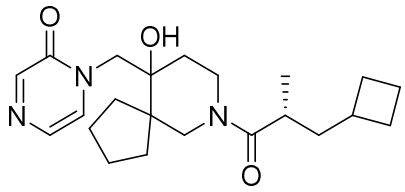
[00329] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando pirazin-2(1*H*)-ona (100 mg, 1,04 mmol), Epóxido 2 (362 mg, 1,35 mmol) e carbonato de césio (678 mg, 2,08 mmol) em DMF (3 mL), aquecidos até 80 ºC por 2 horas para fornecer o composto do título (120 mg, 31%). LCMS (Método A): RT = 1,61 min., *m/z* = 364 [M+H]+; 308 [M-buteno+H]+.

[00330] *Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-

azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (120 mg, 0.330 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (80 mg, 92%). LCMS (Método A): RT = 0,29 min., *m/z* = 264 [M+H]+.

[00331] *Etapa 3: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (20 mg, 75,9 µmol), Ácido 1 (15,5 mg, 91,1 µmol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) e DIPEA (53 µL, 0,304 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (21 mg, 64%). LCMS (Método A): RT = 1,40 min., *m/z* = 416 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,56 (td, *J* = 26,0; 13,2 Hz, 1H), 3,71 – 3,10 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 1H), 1,72 – 1,03 (m, 20H), 0,94 (dt, *J* = 11,1; 6,6 Hz, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

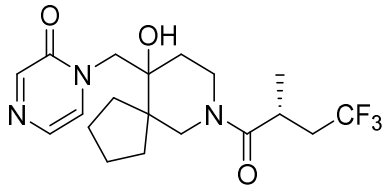
Exemplo 4: 1-((7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona



[00332] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (20 mg, 75,9 µmol), Ácido 2 (13,0 mg, 91,1 µmol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) e DIPEA (53 µL, 0,304 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (16 mg, 53%). LCMS (Método A): RT = 1,20 min., *m/z* = 388 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (dd, *J* = 2,7; 1,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 17,7; 3,2 Hz, 1H), 4,56 (td, *J* = 14,2; 13,7, 5,2 Hz, 1H), 3,79 – 3,50 (m, 2H), 3,47 – 3,15 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,76 – 2,62 (m, 1H (sinal obscurecido por satélite de

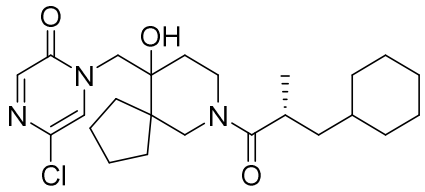
DMSO)), 2,19 (dp, *J* = 15,3; 7,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,45 (m, 12H), 1,45 – 1,07 (m, 6H), 0,94 (dt, *J* = 12,6; 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 5: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



[00333] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (20 mg, 75,9 µmol), Ácido 3 (14,2 mg, 91,1 µmol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) e DIPEA (53 µL, 0,304 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (18,5 mg, 57%). LCMS (Método A): RT = 1,00 min., *m/z* = 402 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 4,3; 2,2 Hz, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,56 (dd, *J* = 13,3; 6,4 Hz, 1H), 3,72 – 2,99 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,25 (dqd, *J* = 15,9; 11,7; 4,4 Hz, 1H), 2,02 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,47 (m, 5H), 1,47 – 1,03 (m, 8H).

Exemplo 6: 5-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

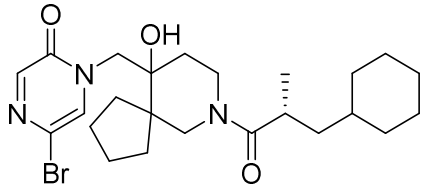


[00334] *Etapa 1: terc-butila 10-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-cloropirazin-2(1*H*)-ona (120 mg, 0,919 mmol), Epóxido 2 (246 mg, 0,919 mmol) e DIPEA (0,803 mL, 4,60 mmol) em NMP (1,2 mL), aquecidos até 110 ºC por 18 horas para fornecer o composto do título (36 mg, 9%). LCMS (Método A): RT = 1,41 min., *m/z* = 342, 344 [M-buteno+H]+.

[00335] *Etapa 2: 5-Cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (36 mg, 90,5 µmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (21 mg, 78%). LCMS (Método A): RT = 0,35 min., *m/z* = 298, 300 [M+H]+.

[00336] *Etapa 3: 5-Cloro-1-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (20 mg, 67,2 µmol), Ácido 1 (13,7 mg, 80,6 µmol), HATU (38,3 mg, 0,101 mmol) e DIPEA (47 µL, 0,269 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (27,3 mg, 87%). LCMS (Método B): RT = 1,66 min., *m/z* = 450, 452 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,90 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J* = 15,7; 6,3 Hz, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 3,71 – 3,49 (m, 2H), 3,47 – 3,06 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,02 – 1,82 (m, 1H), 1,72 – 1,02 (m, 20H), 0,99 – 0,89 (m, 3H), 0,82 (s, 2H).

Exemplo 7: 5-Bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



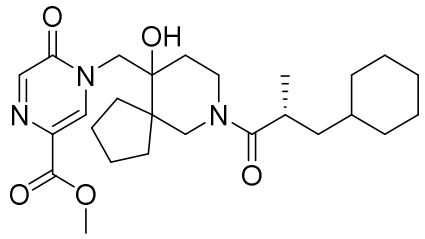
[00337] *Etapa 1: terc-butila 10-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-bromopirazin-2(1*H*)-ona (140 mg, 0,800 mmol), Epóxido 2 (214 mg, 0,800 mmol) e DIPEA (0,700 mL, 4,00 mmol) em NMP (1,1 mL), aquecidos até 110 ºC por 18 horas para fornecer o composto do título (34 mg, 9%). LCMS (Método A): RT = 1,45

min., *m/z* = 386, 388 [M-buteno+H]+.

[00338] *Etapa 2: 5-Bromo-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (34 mg, 76,9 µmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (21 mg, 79%). LCMS (Método A): RT = 0,39 min., *m/z* = 342, 344 [M+H]+.

[00339] *Etapa 3: 5-Bromo-1-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-bromo-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (20 mg, 58,4 µmol), Ácido 1 (11,9 mg, 70,1 µmol), HATU (33,3 mg, 87,7 µmol) e DIPEA (41 µL, 0,234 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (23,7 mg, 78%). LCMS (Método B): RT = 1,67 min., *m/z* = 494, 496 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,89 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, *J* = 16,1; 6,3 Hz, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 3,71 – 3,15 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 2,94 – 2,78 (m, 1H), 2,03 – 1,80 (m, 1H), 1,71 – 1,03 (m, 20H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,90 – 0,76 (m, 2H).

Exemplo 8: Metil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato



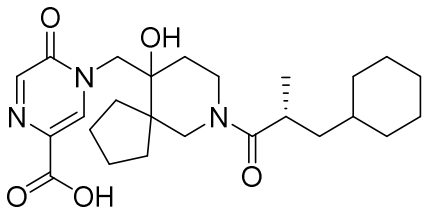
[00340] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((5-(metoxicarbonil)-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspir o[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando metil 5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato (100 mg, 0,649 mmol), Epóxido 2 (173 mg,

0,649 mmol) e DIPEA (0,567 mL, 3,24 mmol) em NMP (0,9 mL), aquecidos até 110 ºC por 18 horas para fornecer o composto do título (108 mg, 39%). LCMS (Método A): RT = 1,25 min., *m/z* = 422 [M+H]+.; 366 [M-buteno+H]+.

[00341] *Etapa 2: Metil 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((5-(metoxicarbonil)-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (108 mg, 0,256 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (81 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,31 min., *m/z* = 322 [M+H]+.

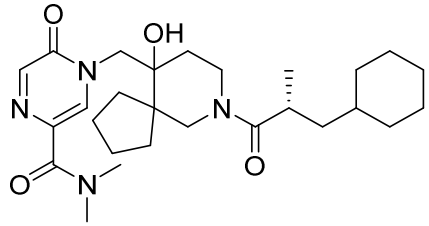
[00342] Etapa 3: Metil 4-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando metil 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato (81 mg, 0,252 mmol), Ácido 1 (51,5 mg, 0,303 mmol), HATU (144 mg, 0,378 mmol) e DIPEA (0,176 mL, 1,01 mmol) em DCM (3 mL) para fornecer o composto do título (108 mg, 88%). LCMS (Método B): RT = 1,51 min., *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 12,1; 6,1 Hz, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 – 3,50 (m, 2H), 3,47 – 3,17 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,21 (q, J = 12,1; 11,0 Hz, 1H), 2,95 – 2,79 (m, 1H), 2,03 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,02 (m, 20H), 0,94 (dt, J = 14,7; 6,4 Hz, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 9: Ácido 4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxílico



[00343] A uma solução de metil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxilato (97 mg, 0,205 mmol) em EtOH (1 mL), adicionou-se hidróxido de sódio(aq) 2 M (1,00 mL, 4,00 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 50 ºC por 3 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o produto bruto, repartido entre éter dietílico e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi acidificada com HCl(aq) 2 M até <pH 4. A suspensão aquosa foi extraída com EtOAc (x 3), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, passadas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (HCO2H 0,1% v/v em MeOH 0-20% em HCO2H 0,1% v/v em EtOAc) para fornecer o composto do título (90 mg, 94%). LCMS (Método B): RT = 1,37 min., *m/z* = 460 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,90 (dd, *J* = 13,6; 5,9 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 25,1; 12,7 Hz, 1H), 3,72 – 3,06 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 2,94 – 2,78 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,76 – 1,01 (m, 20H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,89 – 0,76 (m, 2H).

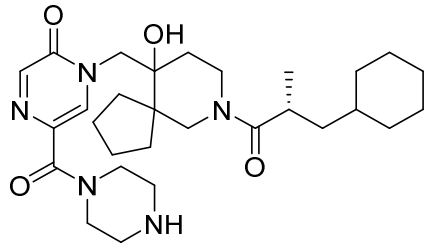
Exemplo 10: 4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxamida



[00344] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando ácido 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxílico (30 mg, 65,3 µmol), dimetilamina (2 M em THF, 39,2 µL, 0,78,3 µmol), HATU (32,3 mg, 84,9 µmol) e DIPEA (32,4 µL, 0,196 mmol) em DCM (2 mL) para

fornecer o composto do título (21,6 mg, 67%). LCMS (Método A): RT = 1,50 min., *m/z* = 487 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,85 (dd, *J* = 14,4; 7,2 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 27,1; 13,5 Hz, 1H), 3,71 – 2,78 (m, 12H (sinal obscurecido por HDO)), 2,10 – 1,81 (m, 1H), 1,73 – 1,03 (m, 20H), 0,99 – 0,91 (m, 3H), 0,90 – 0,74 (m, 2H).

Exemplo 11: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona

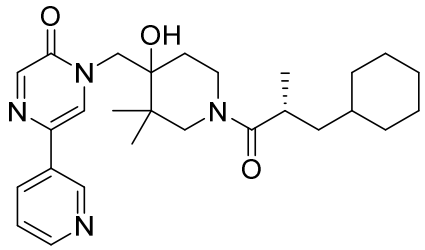


[00345] Etapa 1: *terc*-butila 4-(4-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato*:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando ácido 4-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carboxílico (30 mg, 65,3 µmol), *terc*-butila piperazina-1-carboxilato (14,6 mg, 78,3 µmol), HATU (32,3 mg, 84,9 µmol) e DIPEA (34,2 µL, 0,196 mmol) em DCM (2 mL) para fornecer o composto do título (39 mg, 95%). LCMS (Método A): RT = 1,76 min., *m/z* = 628 [M+H]+; 572 [M-buteno+H]+.

[00346] Etapa 2: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonil)pirazin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-(4-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato (45 mg, 71,7 µmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL). O produto bruto foi purificado por SCX-2 seguido por cromatografia flash (Biotage KP-NH, MeOH 0-20% em DCM) para fornecer

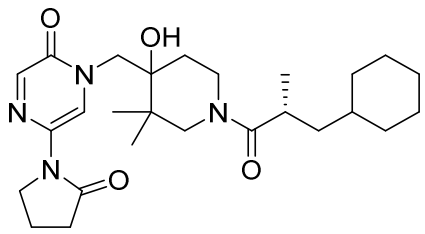
o composto do título (12,2 mg, 32%). LCMS (Método A): RT = 1,09 min., *m/z* = 528 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 14,1; 7,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 26,4; 13,3 Hz, 1H), 3,72 – 3,08 (m, 10H), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,00 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,02 (m, 20H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,90 – 0,76 (m, 2H).

Exemplo 12: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona



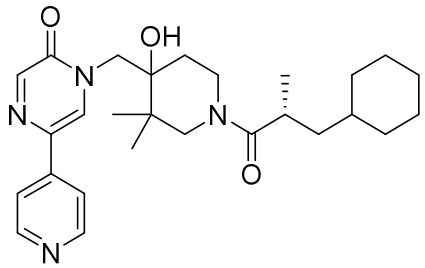
[00347] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), ácido piridin-3-ilborônico (31,5 mg, 0,256 mmol), Pd(PPh3)4 (9,87 mg, 8,50 µmol) e K3PO4 (90,6 mg, 0,427 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) e água (0,2 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (18 mg, 43%). LCMS (Método A): RT = 1,16 min., *m/z* = 467 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,7; 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,0; 4,8 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 2H), 3,36 – 3,13 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,02 – 2,74 (m, 2H), 1,77 – 1,39 (m, 7H), 1,30 – 0,73 (m, 18H).

Exemplo 13: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona



[00348] Uma solução de Pd2(dba)3 (1,6 mg, 1,70 µmol) e XantPhos (3,0 mg, 5,10 µmol) em 1,4-dioxano pré-desgaseificado (borbulhamento com nitrogênio) (0,8 mL) foi adicionada a uma mistura de 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), pirrolidin-2-ona (7,8 µL, 0,103 mmol) e carbonato de césio (39,0 mg, 0,120 mmol). O recipiente de reação foi fechado e aquecidos até 100 ºC por 3 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser vertida sobre água/salmoura 1:1. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (x 3), as fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e adicionalmente purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (4,6 mg, 11%). LCMS (Método A): RT = 1,66 min., *m/z* = 473 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,44 – 8,40 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,85 – 3,79 (m, 1H), 3,77 – 3,58 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 3,02 – 2,78 (m, 2H), 2,05 (pt, *J* = 8,4; 3,4 Hz, 2H), 1,74 – 1,38 (m, 8H), 1,26 – 0,74 (m, 19H).

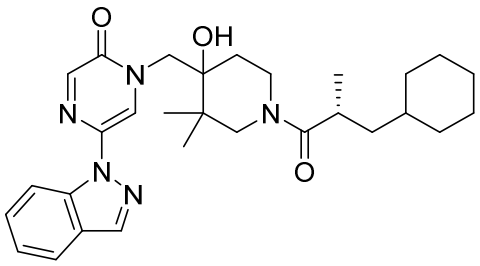
Exemplo 14: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona

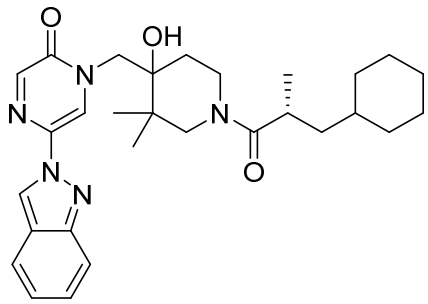


[00349] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), ácido piridin-4-ilborônico hidratado (36,1 mg, 0,256 mmol), Pd(PPh3)4 (9,9 mg, 8,50 µmol) e K3PO4 (90,6 mg, 0,427 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) e água (0,2 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por

15 minutos para fornecer o composto do título (14,7 mg, 36%). LCMS (Método A): RT = 1,25 min., *m/z* = 467 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,62 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 8,40 – 8,35 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,84 – 3,64 (m, 2H), 3,36 – 3,11 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,01 – 2,73 (m, 2H), 1,77 – 1,39 (m, 7H), 1,26 – 0,73 (m, 18H).

Exemplo 15 e Exemplo 16: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-indazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona e 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2*H*-indazol-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona

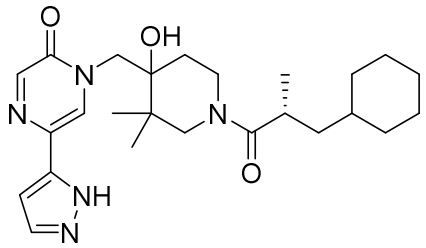




[00350] 1,4-Dioxano (1,7 mL) e trans-*N*1,*N*2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamine (13,5 µL, 85,4 µmol) foram adicionados a um frasco contendo 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), 1*H*-indazol (10,1 mg, 85,4 µmol), iodeto de cobre(I) (16,3 mg, 85,4 µmol) e K2CO3 (23,6 mg, 0,171 mmol). O frasco foi limpo com jato de N2, fechado e a reação foi agitada a 100 ºC por 16 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e vertida sobre água (30 mL) e hidróxido de amônio(aq) 28-30% (4 mL). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (x 3), as fases orgânicas combinadas passadas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e adicionalmente purificado por HPLC preparativa para fornecer uma mistura 2:1 dos compostos do título (4,7 mg, 10%). LCMS (Método A): RT = 2,12 min., *m/z*

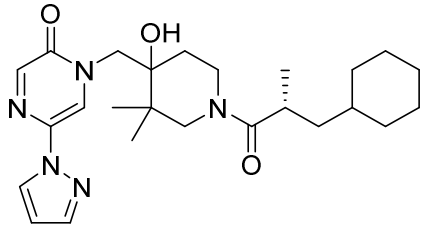
= 506 [M+H]+. Esse material foi isolado como uma mistura de regioisômeros a e b em razão 2:1: RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,96 (s, 1Hb), 8,53 – 8,50 (m, 1Hb), 8,37 (s, 1Ha), 8,23 – 8,06 (m, 3Ha e 1Hb), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1Ha), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1Hb), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1Hb), 7,52 – 7,48 (m, 1Ha), 7,35 – 7,31 (m, 1Hb), 7,30 – 7,25 (m, 1Ha), 7,13 – 7,09 (m, 1Hb), 5,01 – 4,98 (m, 1Hb), 4,94 (s, 1Ha), 4,62 – 2,78 (m, 7Ha e 7Hb (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,78 – 0,76 (m, 24Ha e 24Hb).

Exemplo 17: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona



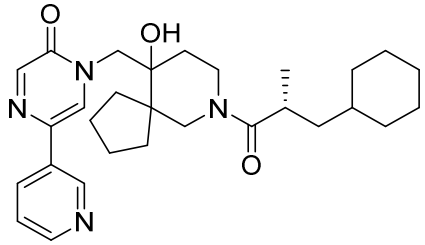
[00351] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,107 mmol), ácido (1*H*-pirazol-5-il)borônico (23,9 mg, 0,214 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (8,7 mg, 10,7 µmol) e carbonato de sódio (33,9 mg, 0,320 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) e água (0,2 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (7,2 mg, 14%). LCMS (Método A): RT = 1,60 min., *m/z* = 456 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,82 (s, 1H), 8,22 – 8,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,64 – 6,52 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 1H), 3,90 – 3,08 (m, 5H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,95 – 2,80 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,03 (m, 18H), 1,01 – 0,89 (m, 3H), 0,89 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 18: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona



[00352] Preparado do mesmo modo que o Exemplo 15 usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), 1*H*-pirazol (5,8 mg, 85,4 µmol), iodeto de cobre(I) (16,3 mg, 85,4 µmol), trans-*N*1,*N*2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (13,5 µL, 85,4 µmol) e K2CO3 (23,6 mg, 0,171 mmol) em 1,4-dioxano (1,7 mL) para fornecer o composto do título (0,9 mg, 2%). LCMS (Método A): RT = 1,57 min., *m/z* = 456 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,53 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 3,36 – 3,14 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,02 – 2,76 (m, 2H), 1,75 – 1,39 (m, 7H), 1,31 – 0,71 (m, 18H).

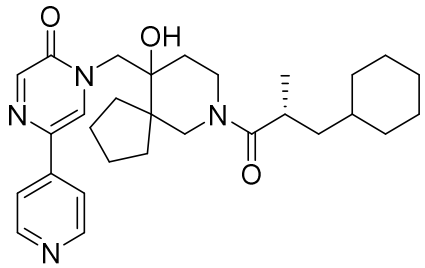
Exemplo 19: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona



[00353] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (10 mg, 20,2 µmol), ácido piridin-3-ilborônico (7,5 mg, 60,7 µmol), Pd(PPh3)4 (2,3 mg, 2,00 µmol) e K3PO4 (21,5 mg, 0,101 mmol) em 1,4-dioxano (0,125 mL) e água (0,05 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (3,8 mg, 37%). LCMS (Método B): RT = 1,19 min., *m/z* = 493 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ

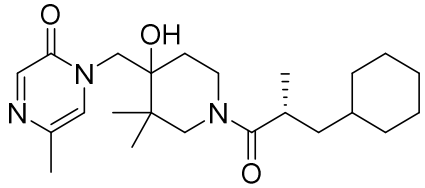
9,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,7; 1,5 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,0; 4,8 Hz, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 1H), 4,72 – 4,55 (m, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 2H), 3,48 – 3,03 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,08 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,02 (m, 20H), 0,95 (dt, *J* = 18,9, 6,1 Hz, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 20: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona



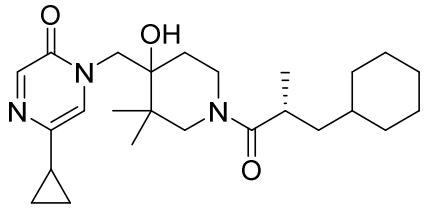
[00354] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (10 mg, 20,2 µmol), ácido piridin-4-ilborônico monohidratado (8,6 mg, 60,7 µmol), Pd(PPh3)4 (2,3 mg, 2,00 µmol) e K3PO4 (21,5 mg, 0,101 mmol) em 1,4-dioxano (0,125 mL) e água (0,05 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (3,4 mg, 33%). LCMS (Método B): RT = 1,04 min., *m/z* = 493 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,64 – 8,59 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 1H), 3,74 – 3,54 (m, 2H), 3,47 – 3,05 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,95 – 2,79 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,02 (m, 20H), 0,95 (dt, *J* = 19,2; 6,2 Hz, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 21: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona



[00355] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,236 mmol), trimetilboroxina (74 mg, 0,590 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (9,6 mg, 11,8 µmol) e K2CO3 (130 mg, 0,943 mmol) em 1,4-dioxano (0,95 mL). A mistura de reação foi aquecida a 100 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (31,8 mg, 33%). LCMS (Método B): RT = 1,25 min., *m/z* = 404 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,96 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 1H), 3,78 – 3,54 (m, 2H), 3,32 – 3,15 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,01 – 2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75 – 1,39 (m, 7H), 1,23 – 1,02 (m, 6H), 0,95 (ddd, *J* = 28,3; 12,9; 5,9 Hz, 9H), 0,83 (p, *J* = 11,7; 11,0 Hz, 2H).

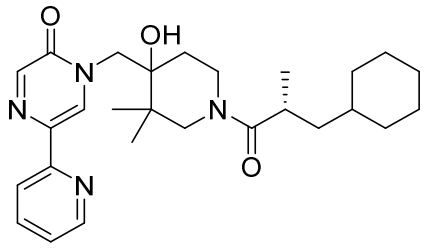
Exemplo 22: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-ciclopropilpirazin-2(1*H*)-ona



[00356] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,236 mmol), ácido ciclopropilborônico (81 mg, 0,943 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (9,6 mg, 11,8 µmol) e K2CO3 (196 mg, 1,41 mmol) em 1,4-dioxano (0,75 mL) e água (0,25 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (9,1 mg, 9%). LCMS (Método B): RT = 1,41 min., *m/z* = 430 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,96 – 7,90 (m, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 1,2H), 4,03 (dd, *J* = 39,8; 13,0 Hz, 0,8H), 3,80 – 3,54 (m, 2,6H), 3,34 – 3,14 (m, 1H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,02 – 2,76 (m, 2,4H), 1,87 (tt, *J* = 8,6; 4,9 Hz, 1H), 1,74 – 1,40 (m, 7H), 1,22 – 0,76 (m, 18H), 0,74 – 0,66 (m,

2H).

Exemplo 23: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona



[00357] *Etapa 1: terc*-butila *4-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-cloropirazin-2(1*H*)-ona (1,96 g, 15 mmol), Epóxido 1 (3,98 g, 16,5 mmol) e DIPEA (13,1 mL, 75 mmol) em NMP (30 mL), aquecidos até 110 ºC por 20 horas para fornecer o composto do título (1,00 g, 18%). LCMS (Método A): RT = 1,31 min., *m/z* = 316, 318 [M-buteno+H]+.

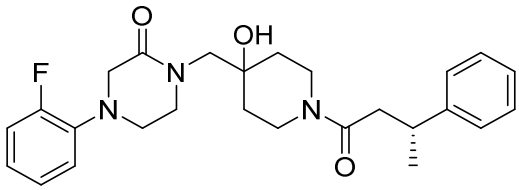
[00358] *Etapa 2: 5-Cloro-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (1,00 g, 2,69 mmol), DCM (10 mL) e TFA (5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (540 mg, 73%). LCMS (Método A): RT = 0,31 min., *m/z* = 272, 274 [M+H]+.

[00359] *Etapa 3: 5-Cloro-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-cloro-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (540 mg, 1,99 mmol), Ácido 1 (372 mg, 2,19 mmol), HATU (907 mg, 2,38 mmol) e DIPEA (1,04 mL, 5,96 mmol) em DCM (10 mL) para fornecer o composto do título (730 mg, 86%). LCMS (Método A): RT = 1,61 min., *m/z* = 424, 426 [M+H]+.

[00360] Etapa 4: 1-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-

3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1H)-ona: Uma suspensão de 5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,118 mmol), CsF (53,7 mg, 0,354 mmol) e iodeto de cobre(I) (1,1 mg, 5,90 µmol) em DME (1,18 mL), em um frasco de reação, foi purgado de O2 por borbulhamento de N2 através da mistura por 5 minutos antes de 2-(tributilstanil)piridina (46 µL, 0,142 mmol) e Pd(PPh3)4 (6,8 mg, 5,90 µmol) serem adicionados. O frasco de reação foi fechado e a reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos. A mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (0-80% EtOAc em ciclo-hexano) e adicionalmente purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (4,2 mg, 7%). LCMS (Método B): RT = 1,31 min., *m/z* = 467 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,61 – 8,54 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,8; 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,1; 5,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 3,81 – 3,60 (m, 2H), 3,35 – 3,15 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,04 – 2,77 (m, 2H), 1,76 – 1,39 (m, 7H), 1,28 – 0,73 (m, 18H).

Exemplo 24: (*R*)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona



[00361] *Etapa 1:* *terc*-butila *(R)-4-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato:* *terc*-butila 3-oxopiperazina-1-carboxilato (64 mg, 0,318 mmol) foi dissolvido em DMF (1,0 mL) e adicionou-se hidreto de sódio (dispersão 55% em óleo mineral, 15,1 mg, 0,347 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, adicionou-se Epóxido 3 (75 mg, 0,289 mmol) como uma solução em DMF (1,0 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A

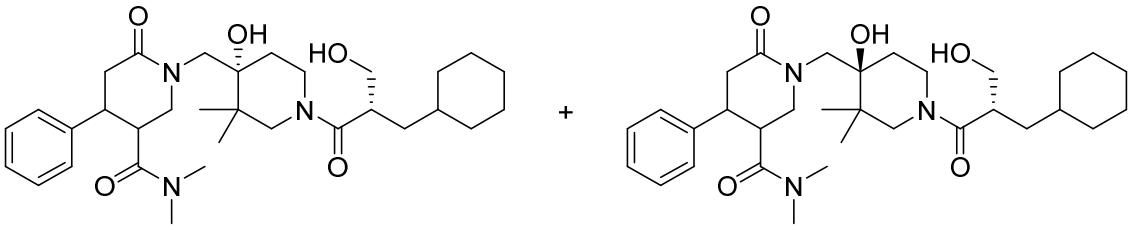
temperatura foi aumentada para 80 ºC. Depois de 3 horas, porções adicionais de *terc*-butila 3-oxopiperazina-1-carboxilato (150 mg, 0,749 mmol) e hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 30 mg, 0,694 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 ºC. Depois de 3 horas adicionais, a mistura foi resfriada, concentrada *in vacuo*, o resíduo foi repartido entre EtOAc e água e extraído usando EtOAc (x 2). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO4 e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 10-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (27,0 mg, 20%). LCMS (Método A): RT = 1,26 min., *m/z* = 460 [M+H]+.

[00362] *Etapa 2: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona:* *terc*-butila (*R*)-4-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (27 mg, 58,7 µmol) foi dissolvido em DCM (1 mL) e adicionou-se TFA (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em MeOH e adicionado a um cartucho SCX-2 pré-equilibrado de 2 g. A coluna foi lavada com MeOH, a seguir, eluída usando NH3 2 M em MeOH e as frações amoniacais foram concentradas para fornecer o composto do título (21 mg, 99%). LCMS (Método A): RT = 0,249 min., *m/z* = 360 [M+H]+.

[00363] *Etapa 3: (R)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona:* 1-Bromo-2-fluorobenzeno (10 µL, 91,8 µmol) e (*R*)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona (21 mg, 58,4 µmol) foram dissolvidos em tolueno (1,0 mL). Carbonato de césio (50 mg, 0,153 mmol) foi adicionado, seguido por XPhos (5,8 mg, 12,0 µmol) e a mistura foi desgaseificada. Adicionou-se Pd2(dba)3 (5,6 mg, 6,12 µmol) e a mistura foi agitada a 110 ºC por 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo, purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 10-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc;

seguido por coluna Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-15% em EtOAc) para fornecer o composto do título (3,5 mg, 13%). LCMS (Método A): RT = 1,35 min., *m/z* = 454 [M+H]+. RMN 1H (300 MHz, CDCl3): 7,24-7,35 (m, 6H presumidos, parcialmente obscurecido pelo sinal do solvente), 7,10 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,55 (m, 2H presumidos, parcialmente obscurecido pelo sinal de água), 1,40 (m, 4H), 1,25 (m, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).

Exemplo 25 e Exemplo 26: 1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida e 1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida



[00364] *Etapa 1: Etil 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato:* Uma mistura de 4,6-dicloronicotinao de etila (25,0 g, 114 mmol) e acetato de sódio (46,6 g, 568 mmol) em ácido acético (325 mL) foi aquecida ao refluxo por 3 dias. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com água (650 mL) e o precipitado resultante isolado por filtração. O precipitado foi lavado com água (6 x 100 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (18,7 g, 81%) como um sólido bege claro. LCMS (Método A): RT = 0,73 min., *m/z* = 202, 204 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,40 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00365] *Etapa 2: Etil 6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando etil 4-cloro-6-oxo-

1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (2,00 g, 9,92 mmol), ácido fenilborônico (1,81 g, 14,9 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (420 mg, 0,496 mmol) e carbonato de sódio (2,10 g, 19,8 mmol) em 1,4-dioxano (60 mL) e água (12 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (1,77 g, 73%). LCMS (Método A): RT = 0,91 min., *m/z* = 244 [M+H]+.

[00366] Etapa 3: Etil 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando etil 6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (1,77 g, 7,28 mmol), Epóxido 1 (1,93 g, 8,00 mmol) e carbonato de césio (3,56 g, 10,9 mmol) em DMF (30 mL) aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (2,15 g, 61%). LCMS (Método A): RT = 1,75 min., *m/z* = 485 [M+H]+.

[00367] Etapa 4: Ácido 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico: A uma solução agitada de etil 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (1,00 g, 2,06 mmol) em THF (10 mL) e água (2 mL), adicionou-se hidróxido de sódio(aq) 4 M (2,58 mL, 10,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 60 ºC e agitada durante a noite nessa temperatura. A solução foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e o volume do solvente reduzido sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada com HCl(aq) 2 M e extraída com EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (937 mg, 99%). LCMS (Método A): RT = 1,31 min., *m/z* = 457 [M+H]+.

[00368] Etapa 5: *terc*-butila 4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando ácido 1-((1-(*terc*-

butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (274 mg, 0,600 mmol), dimetilamina (2 M em THF, 0,360 mL, 0,720 mmol), HATU (274 mg, 0,720 mmol), DIPEA (0,419 mL, 2,40 mmol) e em DCM (12 mL) à temperatura ambiente por 90 minutos para fornecer o composto do título (284 mg, 97%). LCMS (Método A): RT = 1,20 min., *m/z* = 484 [M+H]+.

[00369] *Etapa 6: 1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida:* Uma solução de *terc*-butila 4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (284 mg, 0,587 mmol) em TFA (3 mL) e DCM (6 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada usando um cartucho SCX-2 de 5 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com DCM/7 M em NH3 1:1 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (199 mg, 88%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,39 min., *m/z* = 384 [M+H]+.

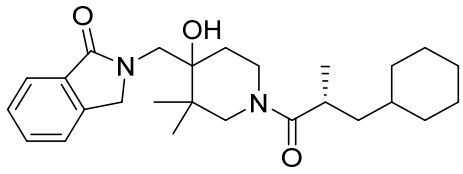
[00370] Etapa 7: 1-((1-((S)-3-(Benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (65 mg, 0,155 mmol), Ácido 4 (43 mg, 0,155 mmol), HATU (65 mg, 0,170 mmol), DIPEA (0,108 mL, 0,619 mmol) e DCM (3 mL) para fornecer o composto do título (57 mg, 56%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,73; 1,76 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 642 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,87 – 7,69 (m, 1H), 7,61 – 7,08 (m, 10H), 6,51 – 6,39 (m, 1H), 4,95 – 4,84 (m, 1H), 4,53 – 4,30 (m, 3H), 4,20 – 3,99 (m, 1H), 3,93 – 3,63 (m, 3H), 3,59 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 3,06 – 2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,77 – 1,48 (m, 6H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 1,23

– 1,06 (m, 7H), 1,00 – 0,74 (m, 7H).

[00371] Etapa 8: 1-(((R)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida e 1-(((S)-1-((S)-3-ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida: Uma solução de 1-((1-((S)-3-(benziloxi)-2-(ciclo-hexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (52 mg, 81,0 µmol) em MeOH (5 mL) foi reduzida usando um H-Cube® (1 mLmin-1, 60 ºC, cheio de H2). A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer uma mistura de produtos que foram adicionalmente purificados por HPLC preparativa para fornecer 1-(((R)-1-((S)-3-ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida (3,4 mg, 7%) e 1-(((S)-1-((S)-3-ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida (2,7 mg, 6%), ambos como sólidos incolores após a liofilização. 1-(((R)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida: LCMS (Método A): RT = 1,27 min., *m/z* = 556 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,33 – 7,18 (m, 3H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 4,79 (s, 0,4H), 4,68 (s, 0,6H), 4,56 (t, J = 5,5 Hz, 0,6H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 0,4H), 4,01 – 3,93 (m, 0,6H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1,4H), 3,69 – 3,47 (m, 4H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 3,01 – 2,80 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 6H), 1,74 – 1,50 (m, 5H), 1,50 – 1,32 (m, 2H), 1,31 – 1,20 (m, 2H), 1,20 – 1,01 (m, 5H), 0,98 – 0,78 (m, 7H). 1-(((S)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-

3-carboxamida: LCMS (Método A): RT = 1,29 min., *m/z* = 556 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,33 – 7,20 (m, 3H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 4,81 (s, 0,4H), 4,68 (s, 0,6H), 4,60 – 4,53 (m, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 0,6H), 3,85 – 3,74 (m, 1,4H), 3,68 – 3,49 (m, 4H), 3,47 – 3,35 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 6H), 1,79 – 0,74 (m, 21H).

Exemplo 27: 2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona



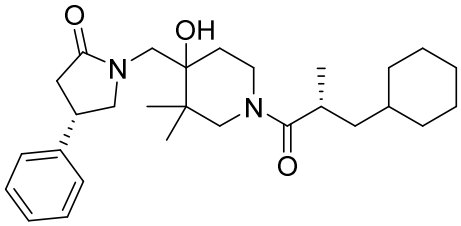
[00372] *Etapa 1: terc-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((1-oxoisoindolin-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando isoindolin-1-ona (100 mg, 0,751 mmol), Epóxido 1 (235 mg, 0,976 mmol) e carbonato de césio (489 mg, 1,50 mmol) em DMF (2 mL), aquecidos até 80 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (35 mg, 12%). LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 375 [M+H]+.

[00373] *Etapa 2: 2-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((1-oxoisoindolin-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato (35 mg, 93,5 µmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (22 mg, 85%). LCMS (Método A): RT = 0,37 min., *m/z* = 275 [M+H]+.

[00374] *Etapa 3: 2-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona (22 mg, 80,2 µmol), Ácido 1 (16,4 mg, 96,2 µmol), HATU (45,7 mg, 0,120 mmol) e DIPEA (56 µL, 0,321 mmol) em DCM (2

mL) para fornecer o composto do título (16,8 mg, 46%). LCMS (Método A): RT = 1,57 min., *m/z* = 427 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,68 (dd, *J* = 7,7; 2,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,48 (ddd, *J* = 8,0; 5,7; 2,7 Hz, 1H), 4,81 (ddd, *J* = 18,2; 13,1; 2,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 3,97 – 3,59 (m, 2H), 3,51 – 3,08 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 1,75 – 1,31 (m, 8H), 1,26 – 0,75 (m, 17H).

Exemplo 28: (4*S*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona



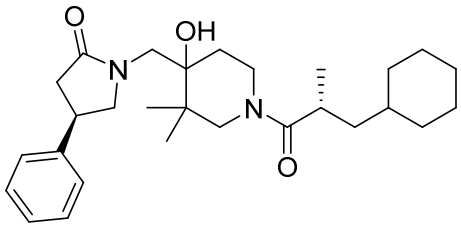
[00375] *Etapa 1: terc*-butila *4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((S)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 27,3 mg, 0,682 mmol) foi adicionado a uma solução de (*S*)-4-fenilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,620 mmol) em DMF (1,5 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Adicionou-se uma solução do Epóxido 1 (180 mg, 0,744 mmol) em DMF (0,5 mL) e a reação foi agitada a 80 C por 3 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, vertida sobre água/salmoura 1:1 e extraída com EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano, depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (160 mg, 64%). LCMS (Método A): RT = 1,55 min., *m/z* = 403 [M+H]+; 347 [M-buteno+H]+.

[00376] *Etapa 2: (4S)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((*S*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-

il)metil)piperidina-1-carboxilato (160 mg, 0,398 mmol), DCM (3 mL) e TFA (1,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (92 mg, 76%). LCMS (Método A): RT = 0,58 min., *m/z* = 303 [M+H]+.

[00377] Etapa 3: (4S)-1-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando (4S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona (20 mg, 66,1 µmol), Ácido 1 (13,5 mg, 79,4 µmol), HATU (37,7 mg, 99,2 µmol) e DIPEA (46,2 µL, 0,264 mmol) em DCM (2 mL) para fornecer o composto do título (9,9 mg, 29%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,68 min., *m/z* = 455 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,37 – 7,21 (m, 5H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 3,80 – 3,50 (m, 4H), 3,46 – 2,86 (m, 6H (sinal obscurecido por HDO)), 2,73 – 2,33 (m, 1H (sinal obscurecido por DMSO e satélites)), 1,74 – 1,32 (m, 8H), 1,31 – 1,02 (m, 6H), 1,01 – 0,76 (m, 11H).

Exemplo 29: (4*R*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona



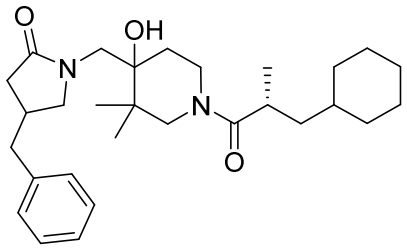
[00378] *Etapa 1: terc-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((R)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 27,3 mg, 0,682 mmol) foi adicionado a uma solução de (*R*)-4-fenilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,620 mmol) em DMF (1,5 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Uma solução do Epóxido 1 (180 mg, 0,744 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionada e a reação foi agitada a 80 ºC por 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, vertida sobre água/salmoura 1:1 e

extraída com EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (120 mg, 48%). LCMS (Método A): RT = 1,53 min., *m/z* = 403 [M+H]+; 347 [M-buteno+H]+.

[00379] *Etapa 2: (4R)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((*R*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato (120 mg, 0,298 mmol), DCM (3 mL) e TFA (1,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (80 mg, 88%). LCMS (Método A): RT = 0,49 min., *m/z* = 303 [M+H]+.

[00380] Etapa 3: (4R)-1-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando (4R)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona (80 mg, 0,265 mmol), Ácido 1 (49,5 mg, 0,291 mmol), HATU (121 mg, 0,317 mmol) e DIPEA (139 µL, 0,794 mmol) em DCM (4 mL) para fornecer o composto do título (111 mg, 87%). LCMS (Método A): RT = 1,83 min., *m/z* = 455 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,37 – 7,27 (m, 4H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 3,80 – 3,52 (m, 4H), 3,45 – 2,85 (m, 6H (sinal obscurecido por HDO)), 2,73 – 2,59 (m, 1H (sinal obscurecido por satélite de DMSO)), 2,47 – 2,35 (m, 1H (sinal obscurecido por DMSO + satélite)), 1,73 – 1,34 (m, 8H), 1,23 – 1,02 (m, 5H), 0,99 – 0,77 (m, 11H).

Exemplo 30: 4-Benzil-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona



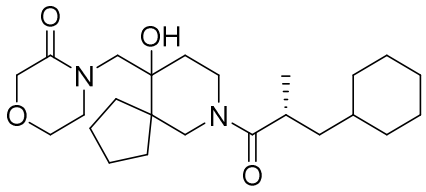
[00381] *Etapa 1: terc-butila 4-((4-benzil-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 25,1 mg, 0,628 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-benzilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,571 mmol) em DMF (2,5 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Uma solução do Epóxido 1 (165 mg, 0,685 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionada e a reação foi agitada a 80 ºC por 16 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, vertida sobre água/salmoura 1:1 e extraída com EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (62 mg, 26%). LCMS (Método A): RT = 1,54 min., *m/z* = 417 [M+H]+; 361 [M-buteno+H]+.

[00382] *Etapa 2: 4-Benzil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-((4-benzil-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (60 mg, 0,144 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (31 mg, 68%). LCMS (Método A): RT = 0,31 min., *m/z* = 317 [M+H]+.

[00383] *Etapa 3: 4-Benzil-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-benzil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona (30 mg, 94,8 µmol), Ácido 1 (19,4 mg, 0,114 mmol), HATU (54,1 mg, 0,142 mmol) e DIPEA (66,2 µL, 0,379

mmol) em DCM (2,5 mL) para fornecer o composto do título (32,8 mg, 69%). LCMS (Método A): RT = 1,74 min., *m/z* = 469 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 4,52 – 4,47 (m, 1H), 3,75 – 2,83 (m, 8H (sinal obscurecido por HDO)), 2,78 – 2,55 (m, 4H (sinal obscurecido por satélite de DMSO)), 2,41 – 2,27 (m, 1H (sinal obscurecido por satélite de DMSO)), 2,05 (ddd, *J* = 33,3; 15,6; 6,8 Hz, 1H), 1,71 – 1,02 (m, 13H), 0,99 – 0,75 (m, 11H).

Exemplo 31: 4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



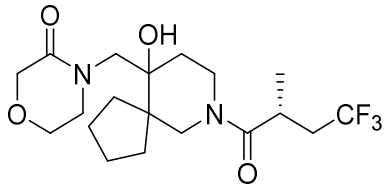
[00384] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Carbonato de césio (121 mg, 0,371 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de morfolin-3-ona (25,0 mg, 0,247 mmol) e Epóxido 2 (72,7 mg, 0,272 mmol) em DMF (1,0 mL) em um frasco de 4 mL. O recipiente foi fechado e aquecido até 100 ºC. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi repartida entre salmoura/água 1:1 e EtOAc, as camadas foram separadas, as fases aquosas foram adicionalmente extraídas com EtOAc (x 3), os extratos orgânicos combinados foram secos (separador de fases), os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (46,0 mg, 50%) como um sólido branco.

[00385] *Etapa 2: Cloridrato de 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona:* HCl 4 M em 1,4-dioxano (1,0 mL, 28,8 mmol) foi adicionado a *terc*-butila 10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (44,0 mg, 0,119 mmol) e agitados à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título bruto (46,2 mg, >100%) como

uma goma incolor que foi levada até a etapa seguinte sem purificação adicional.

[00386] *Etapa 3: 4-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18,3 mg, 60,0 µmol), Ácido 1 (10,2 mg, 60,0 µmol), HATU (27,4 mg, 72,0 µmol), DIPEA (31 µL, 180 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (22,9 mg, 90%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,69 min., *m/z* = 421 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,74-4,60 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 3H), 3,88-2,77 (m, 9H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 1,93-0,75 (m, 27H).

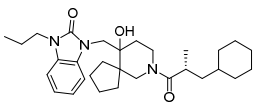
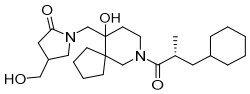
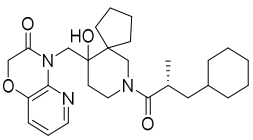
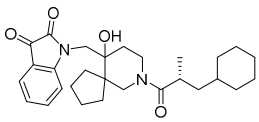
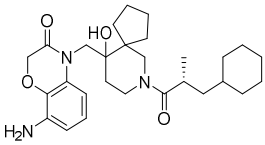
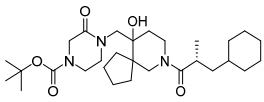
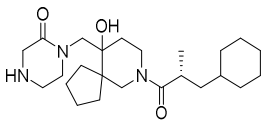
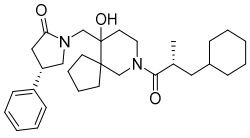
Exemplo 32: 4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

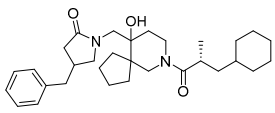


[00387] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18,3 mg, 60,0 µmol), Ácido 3 (9,4 mg, 60,0 µmol), HATU (27,4 mg, 72,0 µmol), DIPEA (31 µL, 180 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (20,6 mg, 84%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,21 min., *m/z* = 407 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,80-4,60 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 3H), 3,88-3,59 (m, 4H), 3,55-2,87 (m, 5H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,96-0,70 (m, 14H).

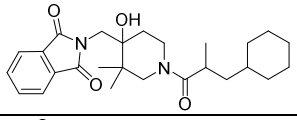
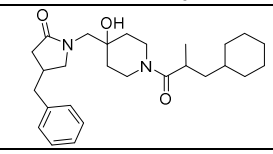
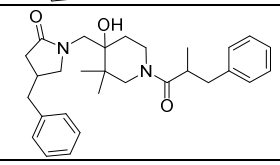
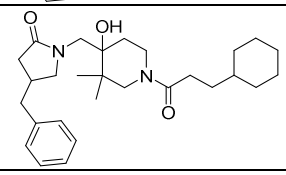
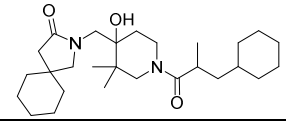
[00388] A tabela seguinte de Exemplos foi preparada por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 6, exceto pelo Exemplo 39 que resultou da desproteção de *N*-Boc do Exemplo 38 usando o Procedimento

geral.

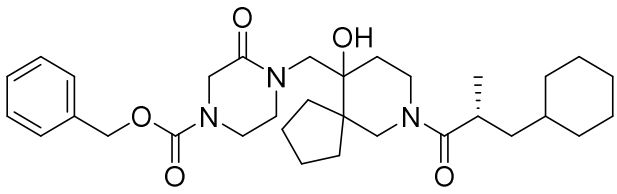
Ex.	Estrutura	Nome	LCMS (Método A): RT, *m/z*	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6):
33		1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-propil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona	2,20 min., 496 [M+H]+	
34		1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	1,47 min., 435 [M+H]+	δ 4,80-4,40 (m, 2H), 3,87-2,73 (m, 9H), 2,40-0,7 (m, 31H).
35		4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	1,63 min., 470 [M+H]+	
36		1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)indolina-2,3-diona	2,04 min., 467 [M+H]+	
37		8-Amino-4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	1,93 min., 484 [M+H]+	
38		*terc*-butila 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato	1,97 min., 520 [M+H]+	
39		1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona	1,25 min., 420 [M+H]+	δ 4,80 (d, 0,5H), 4,72 (s, 1H), 4,03 (d, 0,5H), 3,98-3,93 (m, 0,5H), 3,89-3,81 (m, 0,5H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,52-2,76 (m, 10H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,68-1,34 (m, 14H), 1,18-1,04 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 3H), 0,87-0,78 (m, 2H).
40		(4*S*)-1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona	1,96 min., 481 [M+H]+	

Ex.	Estrutura	Nome	LCMS (Método A): RT, *m/z*	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6):
41		4-Benzil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirrolidin-2-ona	2,04 min., 495 [M+H]+	δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 4,60-4,44 (m, 1H), 3,90-2,99 (m, 6H), 2,97-2,55 (m, 5H), 2,44-2,28 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,70-1,01 (m, 21H), 1,00-0,74 (m, 5H).

[00389] A tabela seguinte de Exemplos foi preparada por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 7:

Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
42		2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona	1,33 min., 441 [M+H]+
43		4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,42 min., 441 [M+H]+
44		4-Benzil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,48 min., 463 [M+H]+
45		4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,59 min., 455 [M+H]+
46		2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona	1,56 min., 447 [M+H]+

Exemplo 47: Benzil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato



[00390] *Etapa 1: terc-butila 10-((4-((benziloxi)carbonil)-2-*

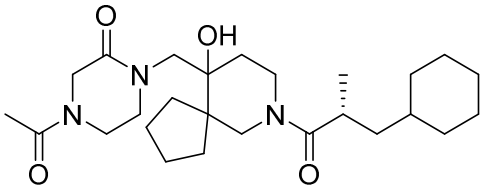
oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando benzil 3-oxopiperazina-1-carboxilato (117 mg, 0,500 mmol), Epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol), *terc*-butóxido de potássio (67 mg, 0,600 mmol) e DMF (1 mL) a 80 ºC por 19,5 horas para fornecer o composto do título (24,5 mg, 9%) como um sólido amarelo muito claro. LCMS (Método A): RT = 1,62 min., *m/z* = 446 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,47 – 7,25 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,12 – 3,91 (m, 4H), 3,74 – 3,69 (m, 1H), 3,66 – 3,45 (m, 4H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 3,11 – 3,05 (m, 1H), 2,93 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,83 – 1,77 (m, 1H), 1,67 – 1,44 (m, 6H), 1,43 – 1,21 (m, 11H), 1,12 – 1,06 (m, 1H).

[00391] *Etapa 2: Benzil 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato:* Uma solução de *terc*-butila 10-((4-((benziloxi)carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (37 mg, 74,2 µmol) em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse purificado usando um cartucho SCX-2 de 2 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com 1:1 DCM/7 M em NH3 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (26,6 mg, 89%) como sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,72 min., *m/z* = 402 [M+H]+.

[00392] Etapa 3: Benzil 4-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando benzil 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (26,6 mg, 66,3 µmol), Ácido 1 (12,4 mg, 72,9 µmol), HATU (27,7 mg, 0,0729 mmol) e DIPEA (46 µL, 0,265 mmol) em DCM (1,3 mL) para fornecer o composto do título (37 mg, quantitativo) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,83 min., *m/z* = 554 [M+H]+.

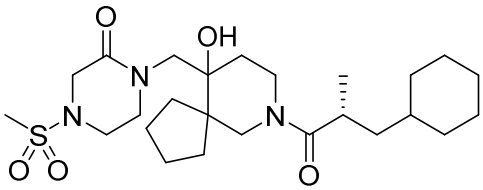
RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,54 – 7,22 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,66 – 4,56 (m, 1H), 4,17 – 3,93 (m, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,67 – 3,06 (m, 6H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,03 – 2,75 (m, 3H), 1,91 – 1,02 (m, 21H), 1,01 – 0,90 (m, 3H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).

Exemplo 48: 4-Acetil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



[00393] A uma solução de 1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (5 mg, 11,9 µmol) e trietilamina (17 µL, 0,119 mmol) em DCM (0,5 mL), adicionou-se anidrido acético (6 µL, 59,6 µmol). Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (5 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 4 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (4 mg, 69%) como um sólido bege após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 462 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,67 – 4,56 (m, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 3H), 3,83 – 2,77 (m, 10H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,03 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,66 – 1,21 (m, 15H), 1,21 – 1,03 (m, 5H), 1,02 – 0,88 (m, 3H), 0,87 – 0,79 (m, 2H).

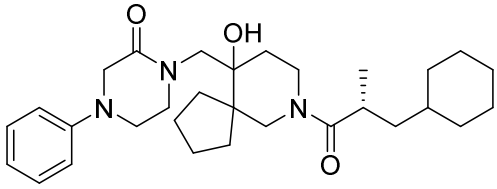
Exemplo 49: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona



[00394] Uma solução de trietilamina (0,2 M em DCM, 0,200 mL, 40

µmol) foi adicionada a uma solução de 1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (14 mg, 33,4 µmol) e cloreto de metanossulfonila (0,2 M em DCM, 0,200 mL, 40,0 µmol) em DCM (0.33 mL) à temperatura ambiente. Depois de 70 minutos, a mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (5 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 5 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (8,9 mg, 50%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,44 min., *m/z* = 498 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,22 – 4,02 (m, 1H), 3,89 – 3,73 (m, 3H), 3,69 – 3,08 (m, 7H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,99 (s, 3H), 2,97 – 2,74 (m, 2H), 1,90 – 1,02 (m, 21H), 0,99 – 0,89 (m, 3H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).

Exemplo 50: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona

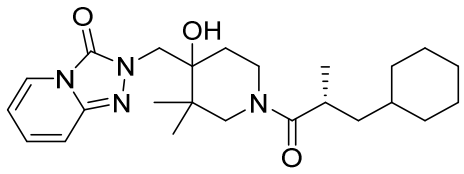


[00395] *Etapa 1: 4-Fenilpiperazin-2-ona:* Uma solução de nitreto de sódio (248 mg, 3,60 mmol) em água (2,25 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de 4-(4-aminofenil)-2-piperazinona (574 mg, 3,00 mmol) em ácido sulfúrico(aq) 50% (2,25 mL) a 0 ºC. Após agitação por 30 minutos, adicionou-se uma solução de hipofosfito de sódio monohidratado (636 mg, 6,00 mmol) em água (2,25 mL) e a reação foi agitada a 0 ºC por 30 minutos antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 4 horas, a reação foi diluída com água (10 mL) e NaHCO3(aq) saturado foi adicionado até que a evolução de gás cessasse (pH ~8). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (x 3), as fases orgânicas combinadas foram passadas através de

um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (59 mg, 11%) como um sólido amarelo. LCMS (Método B): RT = 0,72 min., *m/z* = 177 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,00 (s, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 3,32 – 3,29 (m, 2H).

[00396] *Etapa 2: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona:* Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 7,5 mg, 0,187 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-fenilpiperazin-2-ona (30 mg, 0,170 mmol) em DMF (0,4 mL) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. Adicionou-se uma solução do Epóxido 4 (65 mg, 0,204 mmol) em DMF (0,2 mL) e a reação foi agitada a 80 ºC por 20 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, vertida sobre água/salmoura 1:1 e extraída com EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e HPLC preparativa para fornecer o composto do título (16,4 mg, 19%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,66 min., *m/z* = 496 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,23 – 2,78 (m, 13H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,68 – 1,05 (m, 20H), 1,01 – 0,90 (m, 3H), 0,89 – 0,77 (m, 2H).

Exemplo 51: 2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona

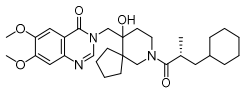
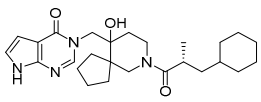
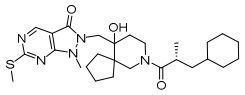


[00397] *Etapa 1: terc-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona (50 mg, 0,370 mmol), Epóxido 1 (116 mg, 0,481 mmol) e carbonato de césio (241 mg, 0,740 mmol) em NMP (1 mL), aquecidos até 80 ºC por 3 horas para fornecer o composto do título (50 mg, 35%). LCMS (Método A): RT = 1,51 min., *m/z* = 377 [M+H]+; 321 [M-buteno+H]+.

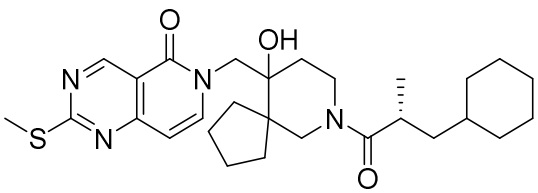
[00398] *Etapa 2: 2-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-il)metil)piperidina-1-carboxilato (50 mg, 0,133 mmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (35 mg, 95%). LCMS (Método A): RT = 0,35 min., *m/z* = 277 [M+H]+.

[00399] Etapa 3: 2-((1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (30 mg, 0,109 mmol), Ácido 1 (22,2 mg, 0,130 mmol), HATU (62 mg, 0,163 mmol) e DIPEA (76 µL, 0,434 mmol) em DCM (2 mL) para fornecer o composto do título (44,6 mg, 93%). LCMS (Método B): RT = 1,43 min., *m/z* = 429 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,84 (dt, J = 7,0; 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1; 1,3 Hz, 2H), 6,61 (td, J = 6,0; 5,0; 1,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 1H), 3,34 – 3,17 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,00 – 2,78 (m, 2H), 1,81 – 1,40 (m, 8H), 1,22 – 1,02 (m, 5H), 1,02 – 0,88 (m, 9H), 0,88 – 0,75 (m, 2H).

[00400] A tabela seguinte de Exemplos foi preparada por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 6:

Ex.	Estrutura	Nome	LCMS (Método A): RT, *m/z*	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6):
52		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona	1,80 min., 526 [M+H]+	δ 8,23-8,18 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,57-3,21 (m, 3H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 1H), 1,76-1,02 (m, 20H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,88-0,75 (m, 2H).
53		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona	1,66 min., 455 [M+H]+	
54		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona	1,93 min., 516 [M+H]+	δ 8,90-8,75 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,36-4,15 (m, 1H), 3,92-3,06 (m, 8H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,94-2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,71-1,03 (m, 20H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,88-0,76 (m, 2H).

Exemplo 55: 6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00401] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Uma solução de 2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (97 mg, 0,500 mmol), Epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol) e DBU (90 µL, 0,600 mmol) em NMP (1 mL) foi agitada a 70 ºC por 20 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-60% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (160 mg, 69%) como sólido amarelo muito

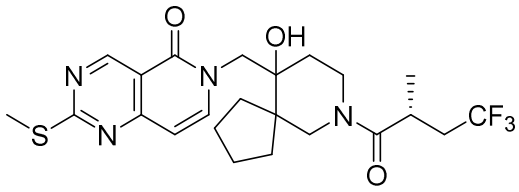
claro. LCMS (Método A): RT = 1,72 min., *m/z* = 461 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,70 – 1,51 (m, 5H), 1,41 – 1,33 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,21 – 1,12 (m, 2H).

[00402] *Etapa 2: 6-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (111 mg, 0,241 mmol) em TFA (1,2 mL) e DCM (2,4 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada usando um cartucho SCX-2 de 2 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com 1:1 DCM/7 M em NH3 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (85 mg, 97%) como sólido amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 0,65 min., *m/z* = 361 [M+H]+.

[00403] Etapa 3: 6-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20 mg, 55,5 µmol), Ácido 1 (10,4 mg, 61,0 µmol), HATU (23 mg, 61,0 µmol), DIPEA (39 µL, 0,222 mmol) e DCM (1,1 mL) para fornecer o composto do título (25,4 mg, 87%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,63 min., *m/z* = 513 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,27 – 9,18 (m, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,57 (m, 2,3H), 3,90 – 3,83 (m, 0,3H), 3,72 – 3,18 (m, 4,1H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,15 – 3,07 (m, 0,3H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,74 – 1,02 (m, 20H), 1,01 – 0,90 (m, 3H), 0,90 – 0,75 (m, 2H).

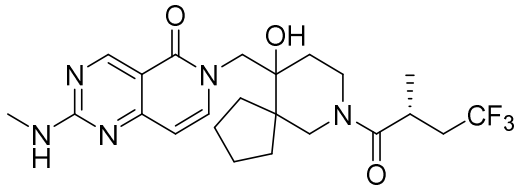
Exemplo 56: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00404] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (20 mg, 55,5 µmol), Ácido 3 (9,5 mg, 61,0 µmol), HATU (23 mg, 61,0 µmol), DIPEA (39 µL, 0,222 mmol) e DCM (1,1 mL) para fornecer o composto do título (25,7 mg, 91%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 499 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,30 – 9,18 (m, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 0,7H), 4,59 – 4,51 (m, 0,3H), 4,00 – 3,92 (m, 0,3H), 3,75 – 2,96 (m, 4,7H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,83 – 2,66 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 1H), 1,83 – 1,12 (m, 10H), 1,12 – 1,01 (m, 3H).

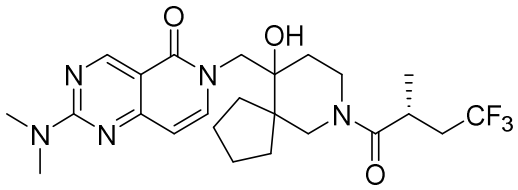
Exemplo 57: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00405] mCPBA (<77% puro) (9,1 mg, 40,6 µmol) em DCM (0,25 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (15 mg, 30,1 µmol) em tolueno (1,0 mL) à temperatura ambiente em um frasco de 4 mL. O recipiente foi fechado e, depois de 15 minutos, metilamina 2 M em THF (15 µL, 30,1 µmol) e DIPEA (16 µL, 90,3 µmol) foram adicionados sucessivamente. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash

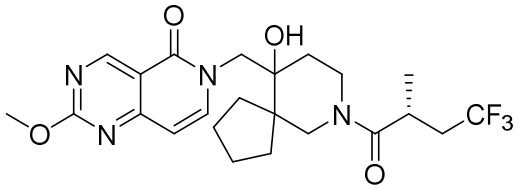
(EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e liofilizada para fornecer o composto do título (10,4 mg, 72%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 482 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,10-8,91 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 2H), 6,33-6,10 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,68-4,40 (m, 1H), 4,02-2,96 (m, 4H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,82-2,62 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,05-0,70 (m, 15H).

Exemplo 58: 2-(Dimetilamino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00406] Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando dimetilamina 2 M em THF (0,02 mL, 30,1 µmol) como a fonte do nucleófilo e uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (11,7 mg, 78%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,44 min., *m/z* = 496 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,07-9,02 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,66-4,41 (m, 1H), 4,00-2,97 (m, 10H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,61 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,32-2,17 (m, 1H), 2,05-0,67 (m, 15H).

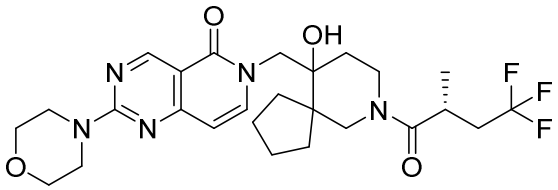
Exemplo 59: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metoxipirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00407] Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando metóxido de sódio em MeOH, 25-30% p/p (6,5 mg, 30,1

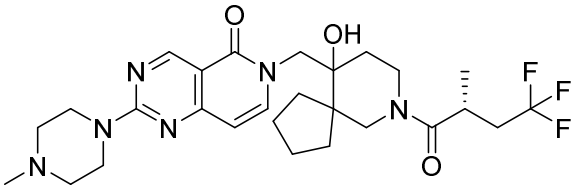
µmol) como a fonte do nucleófilo e uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (8,7 mg, 60%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,28 min., *m/z* = 483 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,32-9,26 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,82-4,51 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,01-2,96 (m, 4H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,61 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 1H), 1,81-0,75 (m, 14H).

Exemplo 60: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-morfolinopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00408] Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando morfolina (2,6 mg, 30,1 µmol) como o nucleófilo e uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (12,5 mg, 77%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,48 min., *m/z* = 538 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,10-9,05 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,69-4,42 (m, 1H), 4,01-2,88 (m, 12H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,62 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 1H), 1,81-0,76 (m, 14H).

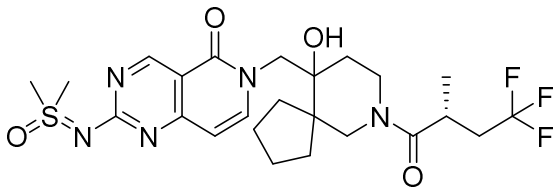
Exemplo 61: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00409] Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando 1-metilpiperazina (3,0 mg, 30,1 µmol) como o nucleófilo e

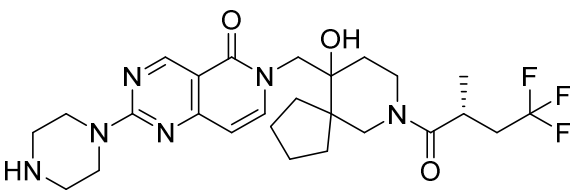
uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (13,0 mg, 77%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,85 min., *m/z* = 551 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,08-9,03 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,68-4,42 (m, 1H), 4,03-2,88 (m, 8H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,86-2,62 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,42-2,13 (m, 8H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,05-1,82 (m, 1H), 1,81-0,77 (m, 14H).

Exemplo 62: 2-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00410] Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando *S*,*S*-dimetilsulfoximina (2,8 mg, 30,1 μmol) como o nucleófilo e uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (8,3 mg, 51%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,95 min., *m/z* = 544 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,18-9,12 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,81-4,46 (m, 2H), 4,01-2,90 (m, 10H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,62 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,05-1,83 (m, 1H), 1,81-0,72 (m, 14H).

Exemplo 63: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

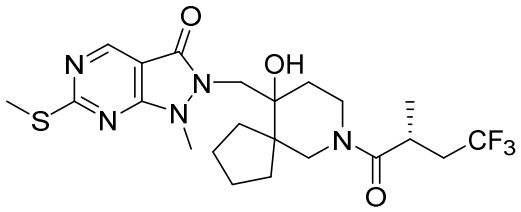


[00411] Etapa 1: *terc*-butila 4-(6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-

metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 57, exceto que usando *terc*-butila piperazina-1-carboxilato (5,6 mg, 30,1 µmol) como o nucleófilo e uma coluna Biotage KP-NH na cromatografia flash para fornecer o composto do título (13,5 mg, 70%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,83 min., *m/z* = 637 [M+H]+.

[00412] Etapa 2: 6-((10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: Uma solução de *terc*-butila 4-(6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (13,5 mg, 21,2 µmol) em TFA (1,0 mL) e DCM (1,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi repartido entre solução saturada de bicarbonato de sódio (aq) e DCM, separado, extraído (DCM x 3), seco (separador de fases), e os solventes foram removidos no vácuo. O resíduo restante foi carregado em um cartucho Biotage KP-NH, purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-5% em EtOAc) e liofilizado para fornecer o composto do título (9,1 mg, 79%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método B): RT = 0,83 min., *m/z* = 537 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,07-9,02 (m, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,68-4,41 (m, 1H), 4,01-2,86 (m, 9H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,83-2,62 (m, 5H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,33-2,17 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,03-1,83 (m, 1H), 1,80-0,76 (m, 14H).

Exemplo 64: 2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



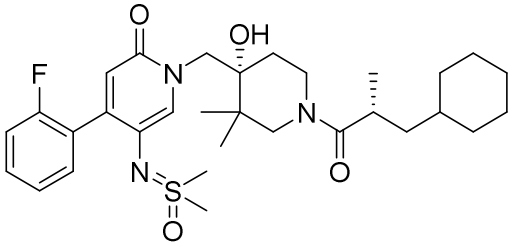
[00413] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (WO 2003029209) (59 mg, 0,300 mmol), Epóxido 2 (80 mg, 0,300 mmol), carbonato de césio (108 mg, 0,330 mmol) e DMF (2 mL) a 80 ºC por 3 dias e a 100 ºC por 5 dias para fornecer o composto do título (11,7 mg, 8%) como um sólido amarelo muito claro. LCMS (Método A): RT = 1,52 min., *m/z* = 464 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,75 – 1,48 (m, 6H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,29 – 1,25 (m, 1H), 1,20 – 1,12 (m, 1H).

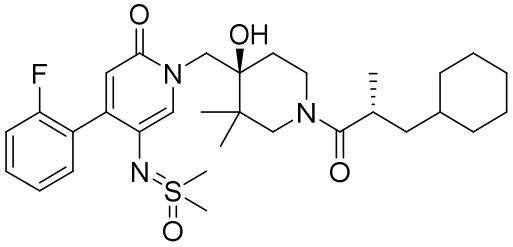
[00414] Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (11,7 mg, 25,2 µmol) em TFA (0,125 mL) e DCM (0,250 mL) foi agitada por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada usando um cartucho SCX-2 de 2 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com 1:1 DCM/7 M em NH3 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (9 mg, quantitativo) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,61 min., *m/z* = 364 [M+H]+.

[00415] Etapa 3: 2-((10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-

dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (5,6 mg, 15,4 µmol), Ácido 3 (3,6 mg, 23,1 µmol), HATU (8,8 mg, 23,1 µmol), DIPEA (11 µL, 61,6 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (6 mg, 72%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,19 min., *m/z* = 502 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,82 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,42 – 2,95 (m, 9H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,33 – 2,18 (m, 1,5H), 2,04 – 1,95 (m, 0,5H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,67 – 1,46 (m, 5H), 1,44 – 1,24 (m, 3H), 1,21 – 1,13 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 3H).

Exemplo 65 e Exemplo 66: 1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona e 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona





[00416] *Etapa 1: 5-Bromo-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona:* Uma solução de 5-bromo-2-cloro-4-(2-fluorofenil)piridina (3,10 g, 10,8 mmol) (preparado de acordo com *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, p. 2316-2324) e hidróxido de sódio (3,03 g, 75,7 mmol) em 1,4-dioxano (36 mL) e água (36 mL) foi aquecida a 130 ºC sob a irradiação de micro-ondas por 30 minutos. A mistura resultante foi acidificada para pH 2 pela adição de HCl(aq) 2 M e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água/salmoura 1:1 (30 mL), secas com MgSO4, filtradas e concentradas sob pressão reduzida antes que uma quantidade mínima de

DCM/éter dietílico 1:1 fosse adicionado e o produto isolado por filtração para fornecer o composto do título (2,50 g, 86%) como um sólido amarelo. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 1,18 min., *m/z* = 268, 270 [M+H]+.

[00417] Etapa 2: *terc*-butila 4-((5-bromo-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-bromo-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (594 mg, 2,22 mmol), Epóxido 1 (1,07 g, 4,43 mmol), carbonato de césio (794 mg, 2,44 mmol) e DMF (7,5 mL) a 90 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (459 mg, 40%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,66 min., *m/z* = 509, 511 [M+H]+.

[00418] *Etapa 3: 5-Bromo-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 4-((5-bromo-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (69 mg, 0,136 mmol) foi agitada em TFA (1 mL) e DCM (2 mL) por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada usando um cartucho SCX-2 de 2 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com 1:1 DCM/7 M em NH3 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (56 mg, quantitativo) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,70 min., *m/z* = 409, 411 [M+H]+.

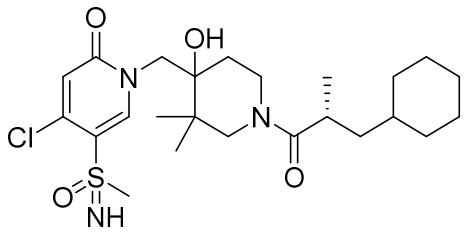
[00419] Etapa 4: 5-Bromo-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-bromo-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona (56 mg, 0,137 mmol), Ácido 1 (26 mg, 0,151 mmol), HATU (57 mg, 0,151 mmol), DIPEA (96 µL, 0,547 mmol) e DCM (3 mL) para fornecer o composto do título (68 mg, 88%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,84, 1,85 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 561,

563 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,10 – 8,02 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 0,4H), 3,82 – 3,56 (m, 2,6H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,07 – 2,79 (m, 2H), 1,75 – 1,55 (m, 7H), 1,55 – 1,41 (m, 1H), 1,24 – 1,06 (m, 6H), 1,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 8H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).

[00420] Etapa 5: 1-(((R)-1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona e 1-(((S)-1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: Uma suspensão de 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (30,5 mg, 54,3 µmol), S,S-dimetilsulfoximina (5 mg, 54,3 µmol), Pd2(dba)3 (2,5 mg, 2,72 µmol), Xantphos (3,5 mg, 5,97 µmol) e carbonato de césio (53 mg, 0,163 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) em um frasco de reação vedado foi desgaseificada por borbulhamento de N2 por 5 minutos. A reação foi agitada a 100 ºC por 16 horas antes de ser deixada resfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com NH4Cl(aq) saturado (15 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o produto impuro. Esse material foi adicionalmente purificado por HPLC preparativa para fornecer 1-(((R)-1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (7,7 mg, 24%) e 1-(((S)-1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (7,6 mg, 24%) ambos como sólidos incolores após a liofilização. 1-(((R)-1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-

4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 574 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,47 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 6,36 – 6,29 (m, 1H), 5,26 – 5,15 (m, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,06 – 3,66 (m, 3H), 3,34 – 3,20 (m, 2H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 1,79 – 1,35 (m, 7H), 1,32 – 0,68 (m, 17H). 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: LCMS (Método A): RT = 1,43 min., *m/z* = 574 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,46 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,35 (s, 0,5H), 6,33 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 5,16 (s, 0,5H), 4,44 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,28 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,94 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,58 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,37 – 3,21 (m, 2,5H (sinal sobrepõe-se com sinal de HDO)), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 1,79 – 1,54 (m, 6H), 1,52 – 1,43 (m, 1H), 1,31 – 0,78 (m, 17H).

Exemplo 67: 4-Cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona



[00421] *Etapa 1: 4-Cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina:* Uma suspensão de 4-cloro-5-iodopiridin-2-amina (2,54 g, 10,0 mmol), tiometóxido de sódio (1,40 g, 20,0 mmol), iodeto de cobre(I) (190 mg, 1,00 mmol), carbonato de potássio (2,76 g, 20,0 mmol) e etilenoglicol (1,12 mL, 20,0 mmol) em IPA (3 mL) foi agitada a 80 ºC sob atmosfera de N2 por 19 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, filtrada através de Celite® e os sólidos foram lavados com MeOH (3 x 20 mL). Os filtrados

combinados foram concentrados sob pressão reduzida e adicionou-se água (30 mL) ao resíduo. A suspensão resultante foi extraída com DCM (3 x 20 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 20%; depois 30%; depois 40% em ciclo-hexano (isocrático)) para fornecer o composto do título (779 mg, 44%) como um sólido cristalino esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,41 min., *m/z* = 175, 177 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

[00422] *Etapa 2: 4-Cloro-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona:* Uma solução de nitreto de sódio (923 mg, 13,4 mmol) em água (9 mL) foi adicionada a uma solução de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (779 mg, 4,46 mmol) em ácido sulfúrico(aq) 75% (25,4 mL, 267 mmol) a 0 ºC. Depois de 1 hora, hidróxido de amônio(aq) 28-30% (~10 mL) foi adicionado, nenhum precipitado formou-se de modo que mais hidróxido de amônio(aq) 28-30% (~10 mL) foi adicionado. Nenhum precipitado formou-se de modo que a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL), a fase aquosa foi deixada em repouso por 3 dias e um sólido cristalino surgiu. A fase aquosa foi diluída com água (~20 mL) e a mistura resfriada em um banho de gelo. O precipitado foi coletado por filtração antes de ser lavado com água (20 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (395 mg, 46%) como agulhas amarelas. LCMS (Método A): RT = 0,30 min., *m/z* = 190, 192 [M-H]-. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,84 (s, 3H).

[00423] Etapa 3: *terc-butila* 4-((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 4-cloro-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (96 mg, 0,500 mmol), Epóxido 1 (241 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,437 mL, 2,50 mmol) e NMP (1 mL) a 90 ºC por 89 horas para fornecer o

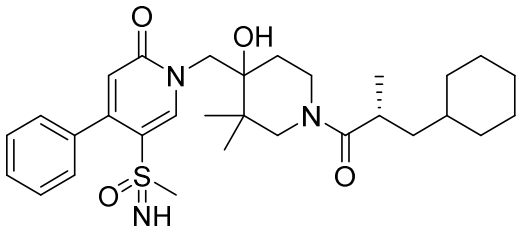
composto do título (66 mg, 30%) como um sólido laranja. LCMS (Método A): RT = 1,18 min., *m/z* = 377, 379 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,99 (s, 1H), 6,76 – 6,66 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,13 – 2,90 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 9H), 1,11 – 1,03 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 3H).

[00424] Etapa 4: 4-Cloro-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona: A uma solução de *terc*-butila 4-((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (63 mg, 0,146 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL), adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,218 mL, 0,873 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 3,5 horas, mais HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,218 mL, 0,873 mmol) foi adicionado e a reação agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo Ácido 1 (25 mg, 0,146 mmol), HATU (56 mg, 0,146 mmol), DCM (3 mL) e DIPEA (102 µL, 0,585 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15,5 horas, antes de ser diluída com NaHCO3(aq) saturado (15 mL), e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (22 mg, 30%) como uma goma amarela clara. LCMS (Método B): RT = 1,27 min., *m/z* = 485, 487 [M+H]+.

[00425] Etapa 5: 4-Cloro-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-2(1H)-ona: Uma mistura de 4-cloro-1-((1-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (22 mg, 44,9 µmol), azida sódica (12 mg,

0,180 mmol) e reagente de Eaton (0,5 mL) foi aquecida a 50 ºC por 25 minutos. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e diluída com DCM (~5 mL) antes de ser vertida em NaHCO3(aq) saturado (30 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (7,3 mg, 29%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 500, 502 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,44 – 8,39 (m, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 4,90 – 4,82 (m, 1H), 4,61 – 2,75 (m, 11H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,78 – 1,38 (m, 8H), 1,20 – 0,76 (m, 16H).

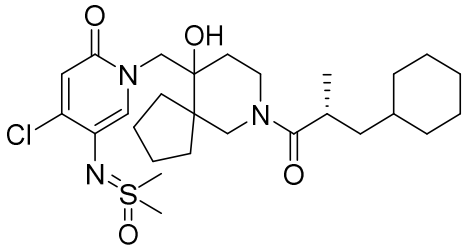
Exemplo 68: 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00426] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 4-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona (6 mg, 12,0 µmol), ácido fenilborônico (4,4 mg, 36,0 µmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1 mg, 1,20 µmol), carbonato de sódio (5,1 mg, 48,0 µmol), 1,4-dioxano (0,36 mL) e água (0,12 mL) por 1 hora a 130 ºC sob a irradiação de micro-ondas para fornecer, após purificação por HPLC preparativa, o composto do título (1,2 mg, 18%) como um sólido bege claro. LCMS (Método A): RT = 1,60 min., *m/z* = 542 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,50 – 8,45 (m, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 4H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 1H), 3,84 – 3,59 (m, 3H), 3,09 – 2,83 (m, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 3H), 1,81 – 1,39 (m, 8H), 1,30 – 0,90 (m, 14H),

0,89 – 0,77 (m, 2H).

Exemplo 69: 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)piridin-2(1*H*)-ona



[00427] *Etapa 1: terc-butila 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: terc*-butóxido de potássio (231 mg, 2,06 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 5-bromo-4-cloropiridin-2(1*H*)-ona (390 mg, 1,87 mmol) e Epóxido 2 (1,00 g, 3,74 mmol) em DMSO (5,0 mL), sob nitrogênio, em um RBF equipado com um condensador. A mistura de reação foi aquecida até 60 ºC. Depois de 24 horas, a mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com solução saturada de NH4Cl(aq) e extraída usando EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (separador de fases), os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-50% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (263 mg, 30%). LCMS (Método A): RT = 1,67 min., *m/z* = 475 [M+H]+.

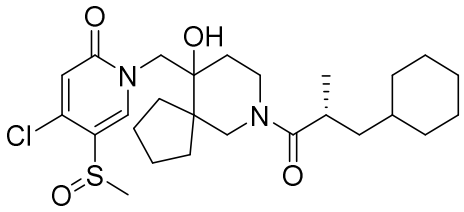
[00428] Etapa 2: *terc-butila* 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Pd2(dba)3 (25,3 mg, 0,0277 mmol) e Xantphos (35,2 mg, 0,0609 mmol) foram adicionados a uma suspensão agitada pré-desgaseificada de *terc*-butila 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (263 mg, 0,553 mmol), S,S-dimetilsulfoximina (51,6 mg, 0,553 mmol) e carbonato de césio (541 mg, 1,66 mmol) em 1,4-dioxano (2,6 mL) sob nitrogênio. A

temperatura foi aumentada para 100 ºC. Depois de 18 horas, a análise por LCMS mostrou uma mistura 1:1 de produtos de sulfoximina (ca. 40%) e material de partida residual (ca. 60%). Mais Pd2(dba)3 (25,3 mg, 0,0277 mmol) e Xantphos (35,2 mg, 0,0609 mmol) foram adicionados. Depois de 2 horas adicionais, a temperatura foi aumentada para 110 ºC. Depois de 2 horas adicionais, mais S,S-dimetilsulfoximina (25,8 mg, 0,277 mmol) foi adicionada. Depois de 1 hora adicional, a análise por LCMS mostrou que a reação havia parado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com NH4Cl(aq) saturado e extraída com DCM (x 3). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-5% em EtOAc). A fração pura foi concentrada para fornecer o composto do título (3,3 mg, 1%) como uma goma amarela. As outras frações contendo o composto do título também continham *terc*-butila 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato, o que resultou na pouca recuperação do composto do título puro. LCMS (Método A): RT = 1,16 min., *m/z* = 488 [M+H]+.

[00429] Etapa 3: Cloridrato de 4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona: HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,22 mL, 6,42 mmol) foi adicionado a *terc*-butila 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (3,3 mg, 6,8 µmol) à temperatura ambiente. Depois de 15 minutos, os solventes foram removidos no vácuo para fornecer o composto do título bruto (3,6 mg, >100%) como um sólido amarelo que foi levado até a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,30 min., *m/z* = 388 [M-Cl]+.

[00430] Etapa 4: 4-Cloro-1-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)piridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona (bruto, 2,9 mg presumidos, 6,8 µmol), Ácido 1 (1,2 mg, 6,8 µmol), HATU (3,1 mg, 8,2 µmol), DIPEA (4 µL, 20,4 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (1,1 mg, 25%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,40 min., *m/z* = 540 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,47-7,43 (m, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,61-4,42 (m, 1H), 3,71-3,10 (m, 10H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,91-2,79 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,73-0,72 (m, 26H).

Exemplo 70: 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1*H*)-ona



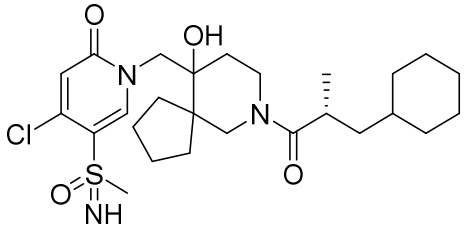
[00431] Etapa 1: *terc*-butila 10-((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Uma solução de 4-cloro-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (122 mg, 0,637 mmol), Epóxido 2 (170 mg, 0,637 mmol) e DBU (0,115 mL, 0,764 mmol) em NMP (1,25 mL) foi aquecida a 70 ºC por 47 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-50% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (114 mg, 39%) como uma goma amarela. LCMS (Método A): RT = 1,45 min., *m/z* = 403, 405 [M-buteno+H]+.

[00432] *Etapa 2: 4-Cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-

((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (106 mg, 0,231 mmol) em TFA (0,7 mL) e DCM (2,1 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada usando um cartucho SCX-2 de 2 g (pré-equilibrado e, a seguir, lavado com DCM/MeOH 1:1 antes de ser eluído com 1:1 DCM/7 M em NH3 em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (70,6 mg, 85%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 0,40 min., *m/z* = 359, 361 [M+H]+.

[00433] Etapa 3: 4-Cloro-1-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0,209 mmol), Ácido 1 (39 mg, 0,230 mmol), HATU (87 mg, 0,230 mmol), DIPEA (0,146 mL, 0,836 mmol) e DCM (4,2 mL) para fornecer o composto do título (50,4 mg, 45%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 1,34 min., *m/z* = 511, 513 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,09 – 8,01 (m, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 4,90 – 4,83 (m, 1H), 4,80 – 4,58 (m, 2H), 3,89 – 3,07 (m, 4H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,98 – 2,75 (m, 4H), 2,01 – 1,80 (m, 2H), 1,78 – 1,00 (m, 20H), 0,98 – 0,91 (m, 2H), 0,89 – 0,75 (m, 2H).

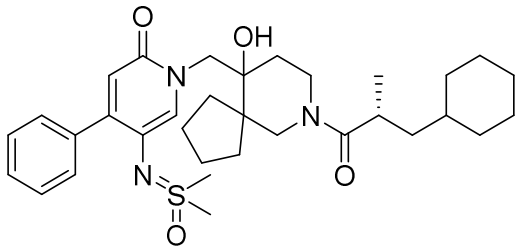
Exemplo 71: 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona



[00434] Uma mistura de 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1*H*)-ona (49 mg, 95,9 μmol), azida sódica (25 mg,

0,384 mmol) e reagente de Eaton (0,5 mL) foi aquecida a 50 ºC por 25 minutos. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e diluída com DCM (5 mL) antes de ser vertida em NaHCO3(aq) saturado (30 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-15% em EtOAc) para fornecer o composto do título (28 mg, 55%) como sólido bege. LCMS (Método B): RT = 1,31 min., *m/z* = 526, 528 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,50 – 8,41 (m, 1H), 6,76 – 6,67 (m, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 1H), 4,79 – 2,78 (m, 11H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,79 – 1,28 (m, 13H), 1,28 – 1,01 (m, 7H), 1,01 – 0,89 (m, 3H), 0,88 – 0,78 (m, 2H).

Exemplo 72: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00435] Etapa 1: *terc-butila* 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato e *terc*-butila 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Pd2(dba)3 (18,3 mg, 20,0 µmol) e Xantphos (25,4 mg, 43,9 µmol) foram adicionados a uma suspensão agitada pré-desgaseificada de *terc*-butila 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (190 mg, 0,399 mmol), S,S-dimetilsulfoximina (37,2 mg, 0,399 mmol) e carbonato de césio (390 mg, 1,20 mmol) em 1,4-dioxano (4,0 mL), em um RBF sob nitrogênio.

A temperatura foi aumentada para 100 ºC. Depois de 1 hora, LCMS mostrou material de partida residual significativo (ca. 27%) e conversão em produtos clorados (ca. 28%) e produtos bromados (ca. 17%). Depois de 2 horas, LCMS mostrou material de partida residual (ca. 20%), produto clorado (ca. 34%) e produto bromato (ca. 21%). Depois de 3 horas, a reação pareceu ter parado e, portanto, foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com NH4Cl(aq) saturado e extraída com DCM (x 3). A fase orgânica combinada foi seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-5% em EtOAc) para fornecer a mistura de compostos do título (68,8 mg, sólido bege, ca. 2:1, *terc*-butila 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato/*terc*-butila 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato pelo Método B de LCMS) como um sólido bege que foi levado até a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 1,07 min., *m/z* = 488 [M+H]+ e RT = 1,20 min., *m/z* = 532, 534 [M+H]+.

[00436] Etapa 2: *terc-butila* 10-((5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Pd(dppf)Cl2•DCM (6,0 mg, 7,0 µmol) foi adicionado a uma suspensão pré-desgaseificada (borbulhamento de nitrogênio por 15 minutos) da mistura 2:1 de *terc*-butila 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato e *terc*-butila 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (68,8 mg, 0,141 mmol), ácido fenilborônico (25,8 mg, 0,212 mmol) e carbonato de sódio (29,9 mg, 0,282 mmol) em 1,4-dioxano (1,0 mL)/água (0,25 mL), em um tubo de micro-ondas

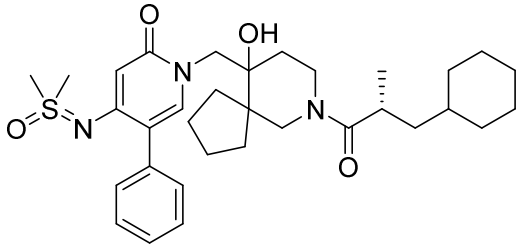
fechado de 2-5 mL. O recipiente foi fechado e a mistura de reação foi aquecida usando a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos. Por não ter se completado, a reação foi novamente executada sob as mesmas condições. Devido à reação não se ter completado, mais Pd(dppf)Cl2•DCM (6,0 mg, 7,0 µmol) foi adicionado e a reação voltou a ser executada sob as mesmas condições Devido à reação não se ter completado, mais ácido fenilborônico (25,8 mg, 0,212 mmol) e Pd(dppf)Cl2•DCM (6,0 mg, 7,0 µmol) foram adicionados e a reação voltou a ser executada sob as mesmas condições. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 3), seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-5% em EtOAc) para fornecer o composto do título (27,2 mg, 36%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 1,21 min., *m/z* = 530 [M+H]+. *terc*-butila 10-((4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (18,9 mg, 25%) foi igualmente isolado como um sólido amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 530 [M+H]+.

[00437] Etapa 3: Cloridrato de 5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,5 mL, 14,4 mmol) foi adicionado a *terc*-butila 10-((5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (12,5 mg, 23,6 µmol) e agitado. Depois de 1 hora, os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo foi seco em um forno a vácuo durante a noite para fornecer o composto do título bruto (13,6 mg, >100%) como um sólido amarelo claro que foi levado até a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 0,61 min., *m/z* = 430 [M-Cl]+.

[00438] Etapa 4: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-

hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (bruto, 11,0 mg presumidos, 23,6 µmol), Ácido 1 (4,0 mg, 23,6 µmol), HATU (10,8 mg, 28,3 µmol), DIPEA (12,4 µL, 70,8 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (9,3 mg, 66%) como um sólido amarelo muito claro após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,58 min., *m/z* = 582 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): 7,59-7,48 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 6,40-6,34 (m, 1H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,62-4,37 (m, 1H), 3,94-3,61 (m, 2H), 3,58-3,10 (m, 2H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 3,05 (s, 3H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,80-0,65 (m, 26H).

Exemplo 73: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

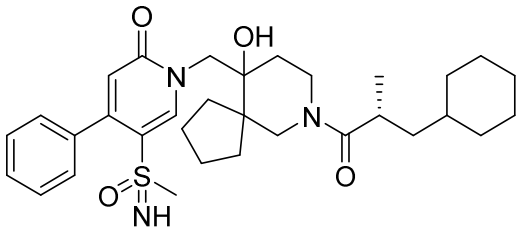


[00439] Etapa 1: Cloridrato de 4-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona: HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,5 mL, 14,4 mmol) foi adicionado a *terc*-butila 10-((4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (6,8 mg, 12,8 µmol) e agitado. Depois de 30 minutos, os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo foi seco em um forno a vácuo durante a noite para fornecer o composto do título bruto (7,2 mg, >100%) como um sólido amarelo claro que foi levado até a etapa seguinte sem purificação

adicional. LCMS (Método B): RT = 0,68 min., *m/z* = 430 [M-Cl]+.

[00440] Etapa 2: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 4-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona (bruto, 6,0 mg presumidos, 12,8 µmol), Ácido 1 (2,2 mg, 12,8 µmol), HATU (5,8 mg, 15,4 µmol), DIPEA (6,7 µL, 38,4 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (4,5 mg, 54%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,69 min., *m/z* = 582 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): 7,65 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,53-5,29 (m, 1H), 4,50-4,25 (m, 1H), 3,97-3,03 (m, 10H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,02-0,76 (m, 27H).

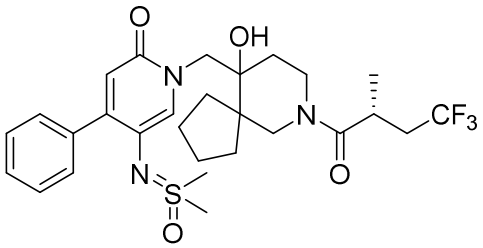
Exemplo 74: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00441] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona (27 mg, 50,6 µmol), ácido fenilborônico (18,5 mg, 0,152 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (4,3 mg, 5,06 µmol), carbonato de sódio (21 mg, 0,202 mmol) em 1,4-dioxano (0,75 mL) e água (0,25 mL) por 1 hora a 130 ºC sob a irradiação de micro-ondas para fornecer, depois da purificação por HPLC preparativa, o composto do título (10,1 mg, 34%) como um sólido

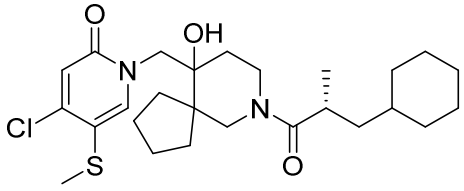
esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,34; 1,37 min. (diastereoisômeros), *m/z* = 568 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,54 – 8,48 (m, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 5H), 6,24 – 6,18 (m, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,83 – 3,13 (m, 8H (sinal sobreposto com HDO)), 2,73 – 2,66 (m, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,25 (m, 14H), 1,22 – 1,03 (m, 6H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,88 – 0,79 (m, 2H).

Exemplo 75: 5-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00442] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando cloridrato de 5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (Exemplo 72, Etapa 3) (bruto, 11,3 mg presumidos, 24,2 µmol), Ácido 3 (3,8 mg, 24,2 µmol), HATU (11,0 mg, 29,0 µmol), DIPEA (12,7 µL, 72,6 µmol) e DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (6,8 mg, 49%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,19 min., *m/z* = 568 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): 7,59-7,50 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 4H), 6,40-6,35 (m, 1H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,63-4,33 (m, 1H), 4,03-3,00 (m, 7H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,04-0,77 (m, 15H).

Exemplo 76: 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona



[00443] *Etapa 1: 4-Cloro-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona:* A uma solução de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (450 mg, 2,58 mmol) em DMF (14,7 mL), adicionou-se água (1 gota) e nitrito de *terc*-butilaa (0,613 mL, 5,15 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes de ser vertida em água, e a mistura resultante foi extraída com DCM (x 3) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (300 mg, 66%) como um sólido amarelo. LCMS (Método B): RT = 0,72 min., *m/z* = 176, 178 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

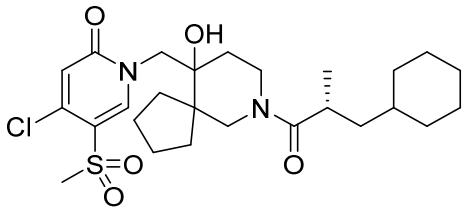
[00444] *Etapa 2: terc-butila 10-((4-cloro-5-(metiltio)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Uma solução de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona (800 mg, 4,55 mmol), Epóxido 2 (1,34 g, 5,01 mmol) e DBU (0,893 mL, 5,92 mmol) em NMP (11 mL) foi agitada a 110 ºC por 16 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-25% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (680 mg, 33%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,81 min., *m/z* = 443, 445 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,93 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,36 – 1,22 (m, 2H), 1,17 – 1,08 (m, 2H).

[00445] *Etapa 3: 4-Cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((4-cloro-5-(metiltio)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (740 mg, 1,67 mmol), DCM (10 mL) e TFA (4 mL), agitados à temperatura

ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (450 mg, 78%) um sólido vítreo transparente. LCMS (Método B): RT = 0,68 min., *m/z* = 343, 345 [M+H]+.

[00446] Etapa 4: 4-Cloro-1-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (450 mg, 1,31 mmol), Ácido 1 (246 mg, 1,44 mmol), HATU (599 mg, 1,57 mmol) e DIPEA (0,688 mL, 3,94 mmol) em DCM (15 mL) para fornecer o composto do título (450 mg, 69%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 1,68 min., *m/z* = 495, 497 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,96 – 7,92 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,65 – 4,51 (m, 1H), 3,91 – 3,05 (m, 5H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,71 – 1,27 (m, 13H), 1,23 – 1,02 (m, 7H), 0,99 – 0,88 (m, 3H), 0,89 – 0,75 (m, 2H).

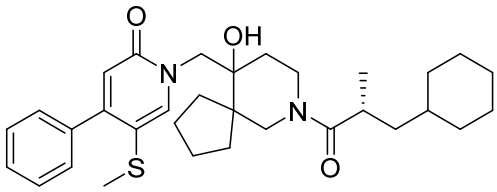
Exemplo 77: 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)piridin-2(1*H*)-ona



[00447] A uma solução de 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,101 mmol) em DCM (7 mL) a 0 ºC, adicionou-se mCPBA (<77% puro) (91 mg, 0,404 mmol). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 20 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (39,7 mg, 74%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,47; 1,48 min. (diastereoisômeros),

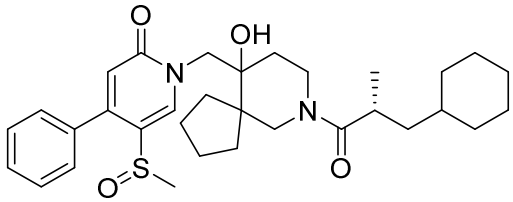
m/z = 527, 529 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6: δ 8,48 – 8,41 (m, 1H), 6,88 – 6,73 (m, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 3,87 – 3,06 (m, 8H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,94 – 2,78 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,75 – 1,02 (m, 20H), 1,01 – 0,88 (m, 3H), 0,88 – 0,74 (m, 2H).

Exemplo 78: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00448] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,202 mmol), ácido fenilborônico (37 mg, 0,303 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (10,2 mg, 10,1 µmol), carbonato de sódio (32 mg, 0,303 mmol), 1,4-dioxano (0,9 mL) e água (0,3 mL) por 15 minutos a 120 ºC, então 15 minutos a 130 ºC sob a irradiação de micro-ondas para fornecer o composto do título (82 mg, 76%). LCMS (Método B): RT = 1,75; 1,76 min. (diastereoisômeros), *m/z* = 537 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,60 – 7,28 (m, 5H), 6,38 – 6,31 (m, 1H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 4,70 – 4,52 (m, 1H), 3,94 – 3,08 (m, 5H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,03 (m, 20H), 1,01 – 0,89 (m, 3H), 0,88 – 0,77 (m, 2H).

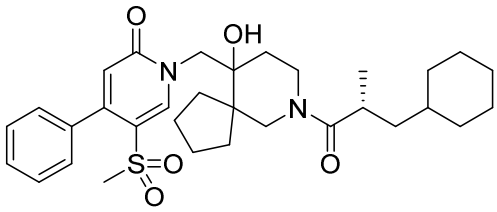
Exemplo 79: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00449] mCPBA (<77% puro) (34,7 mg, 0,155 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

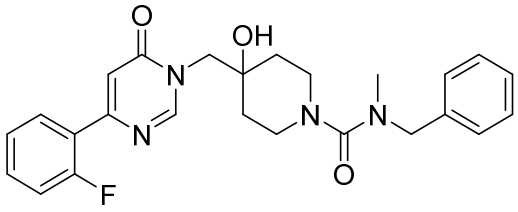
azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (83,0 mg, 0,155 mmol) em DCM (7 mL) à temperatura ambiente e agitado por 1 hora. A reação foi concentrada *in vacuo* e o produto bruto purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano, MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (49,4 mg, 57%). LCMS (Método B): RT = 1,51 min., *m/z* = 553 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,24 – 8,14 (m, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 5H), 6,39 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 4,86 – 4,66 (m, 1H), 3,92 – 3,62 (m, 2H), 3,58 – 3,13 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,95 – 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,05 – 1,85 (m, 1H), 1,81 – 1,03 (m, 20H), 0,95 (dq, *J* = 11,9, 6,4, 5,3 Hz, 3H), 0,91 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 80: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00450] A uma solução de 1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (65 mg, 0,121 mmol) em DCM (7 mL) a 0 ºC, adicionou-se mCPBA (<77% puro) (40,7 mg, 0,182 mmol). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 20 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (37,9 mg, 55%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,58 min., *m/z* = 569 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,53 – 8,46 (m, 1H), 7,60 – 7,23 (m, 5H), 6,34 – 6,21 (m, 1H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,86 – 4,69 (m, 1H), 3,89 – 3,15 (m, 5H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,95 – 2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,03 (m, 20H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,89 – 0,75 (m, 2H).

Exemplo 81: *N*-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida



[00451] *Etapa 1: terc-butila 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-cloropirimidin-4(3*H*)-ona (3,18 g, 24,4 mmol), *terc*-butila 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato (5,2 g, 24,4 mmol) e DIPEA (6,39 mL, 36,6 mmol) em DMF (32 mL). O produto bruto foi triturado com uma mistura de ciclo-hexano e EtOAc e os solventes residuais foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (3,70 g, 44%). LCMS (Método B): RT = 1,01 min., *m/z* = 244 [M+H-Boc]+. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 8,08 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,0 (br d, 4H), 3,15 (br t, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,46 (m, 11H).

[00452] *Etapa 2: terc-butila 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1 g, 2,91 mmol), ácido (2-fluorofenil)borônico (0,61 g, 4,36 mmol), carbonato de sódio (0,617 g, 5,82 mmol), 1,4-dioxano (12 mL), água (4,8 mL) e Pd(Ph3P)4 (0,168 g, 0,145 mmol). A reação foi aquecida em forno de micro-ondas a 150 ºC por 15 minutos. O produto bruto foi triturado com éter dietílico para fornecer o composto do título (1,71 g, 73%). LCMS (Método B): RT = 1,22 min., *m/z* = 304 [M-Boc+H]+. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,44 (qd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,0 (br d, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[00453] *Etapa 3: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 4-((4-(2-

fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2,60 g, 6,44 mmol) em DCM (10 mL) e TFA (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em MeOH (10 mL) e a solução resultante purificada usando 2 x cartuchos SCX-2 de 10 g em paralelo (pré-equilibrados e, a seguir, lavados com MeOH antes de ser eluídos com NH3 2 M em MeOH). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,9 g, 97%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 0,58 min., *m/z* = 304 [M+H]+.

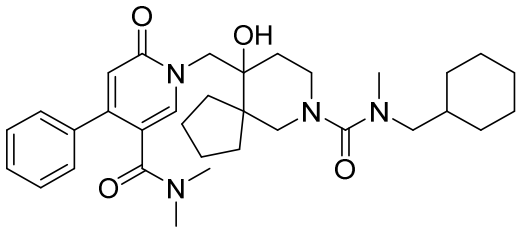
[00454] *Etapa 4: N-Benzil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida:* CDI (130 mg, 0,805 mmol) foi adicionado de porção em porção a uma solução gelada de *N*-benzilmetilamina (79,9 µL, 0,619 mmol) em água (3,0 mL). Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (x 3), a fase orgânica combinada foi seca (MgSO4), os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (81 mg, 61%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,57 min., *m/z* = 216 [M+H]+. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).

[00455] *Etapa 5: Iodeto de 1-(Benzil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-ío:* Iodometano (69,4 µL, 1,11 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução gelada de *N*-benzil-*N*-metil-1*H*-imidazol-1-carboxamida (40 mg, 0,186 mmol) em acetonitrila (1,5 mL). A temperatura foi deixada aumentar até a temperatura ambiente. Depois de 2 dias, os solventes foram removidos *in vacuo* e o composto do título bruto foi levado para a etapa seguinte sem qualquer purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 0,84 min., *m/z* = 230 [M-I]+.

[00456] *Etapa 6: N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida:* O material bruto,

iodeto de 1-(benzil(metil)carbamoil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-ío (66,4 mg presumidos, 0,186 mmol) foi dissolvido em DCM (2,0 mL), e 6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (0,188 g, 0,619 mmol) e trietilamina (0,086 mL, 0,619 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 dias, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com solução de HCl 1 M (aq), as camadas foram separadas, a fase aquosa foi extraída (DCM x 2) e as fases orgânicas combinadas foram secas (separador de fases). Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (3,0 mg, 4%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 1,17 min., *m/z* = 451 [M+H]+. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (td, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 7,10 (ddd, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,66 (br td, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H).

Exemplo 82: *N*-(Ciclo-hexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00457] Etapa 1: *terc-butila* 10-((4-cloro-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando etil 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (1,06 g, 5,24 mmol), Epóxido 2 (1,75 g, 5,24 mmol) e carbonato de césio (2,56 g, 7,85 mmol) em DMF (20 mL). A reação foi agitada a 80 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título

(1,02 g, 41%). LCMS (Método A): RT = 1,66 min., *m/z* = 413, 415 [M-buteno+H]+.

[00458] Etapa 2: *terc-butila* 10-((5-(etoxicarbonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 10-((4-cloro-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,02 g, 2,18 mmol), ácido fenilborônico (398 mg, 3,26 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (186 mg, 0,218 mmol), carbonato de sódio (576 mg, 5,44 mmol), 1,4-dioxano (9 mL) e água (3 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 150 ºC por 15 minutos para fornecer o composto do título (1,02 g, 91%). LCMS (Método A): RT = 1,77 min., *m/z* = 511 [M+H]+.

[00459] Etapa 3: Ácido 1-((7-(*terc*-butoxicarbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico: A uma solução de *terc*-butila 10-((5-(etoxicarbonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,24 g, 2,43 mmol) em etanol (9 mL), adicionou-se hidróxido de sódio(aq) 2 M (9 mL). A mistura resultante foi agitada a 55 ºC por 3 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo coletado em água (10 mL). A fase aquosa foi lavada com éter dietílico (10 mL) e adicionou-se HCl(aq) 2M à fase aquosa até que pH <4. O precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer o composto do título (900 mg, 76%). LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 483 [M+H]+.

[00460] Etapa 4: *terc*-butila 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando ácido 1-((7-(*terc*-butoxicarbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (1,00 g, 2,07 mmol), dimetilamina (2 M em THF, 1,55 mL, 3,11 mmol), HATU (867 mg, 2,28 mmol) e DIPEA (1,09 mL,

6,22 mmol) em DCM (20 mL) para fornecer o composto do título (1,00 g, 94%). LCMS (Método A): RT = 1,39 min., *m/z* = 510 [M+H]+.

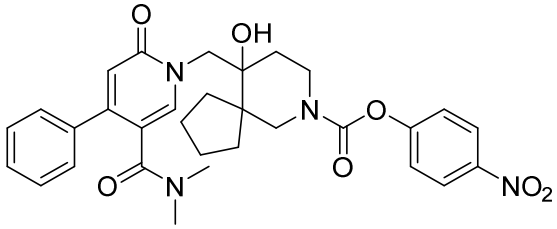
[00461] *Etapa 5: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,00 g, 1,95 mmol), DCM (20 mL) e TFA (10 mL) para fornecer o composto do título (560 mg, 70%). LCMS (Método A): RT = 0,49 min., *m/z* = 410 [M+H]+.

[00462] *Etapa 6: 4-Nitrofenil (ciclo-hexilmetil)(metil)carbamato:* A uma suspensão agitada de cloridrato de 1-ciclo-hexil-*N*-metilmetanamina (82 mg, 0,500 mmol) e cloroformato de 4-nitrofenila (302 mg, 1,50 mmol) em DCM (5 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (0,162 mL, 2,00 mmol). A reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas antes que NH4Cl(aq) saturado (30 mL) fosse adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 20 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 10-60% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (120 mg, 82%) como um óleo incolor que solidificou em repouso. LCMS (Método A): RT = 1,82 min., *m/z* = 293 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,30 – 8,23 (m, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 1,5H (rotômero)), 2,93 (s, 1,5H (rotômero)), 1,76 – 1,58 (m, 6H), 1,29 – 1,10 (m, 3H), 1,03 – 0,87 (m, 2H).

[00463] Etapa 7: N-(Ciclo-hexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-N-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida: Uma solução de 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (30 mg, 73,3 μmol) e (ciclo-hexilmetil)(metil)carbamato de 4-nitrofenila (43 mg,

0,147 mmol) em MeOH (0,7 mL) foi aquecida sob a radiação de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos e subsequentemente a 150 ºC por 1 hora. A essa mistura, adicionou-se DMAP (1,8 mg, 14,7 µmol) e a reação foi aquecida sob a radiação de micro-ondas a 165]C por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc; depois em uma 2a coluna, MeOH 0-15% em DCM) para fornecer o composto do título (10,1 mg, 22%) como um sólido amarelo após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,38 min., *m/z* = 563 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,84 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,35 – 3,24 (m, 1H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,14 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,70 – 1,39 (m, 12H), 1,27 – 1,09 (m, 6H), 0,87 – 0,77 (m, 2H).

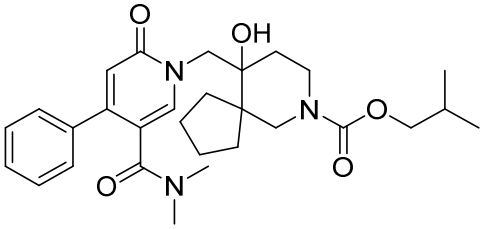
Exemplo 83: 4-Nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato



[00464] A uma suspensão de 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (402 mg, 0,982 mmol) e cloroformato de 4-nitrofenila (594 mg, 2,94 mmol) em DCM (10 mL), adicionou-se piridina (0,238 mL, 2,94 mmol) e, após agitação à temperatura ambiente por 16 horas, a mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (345 mg, 61%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método B): RT = 1,28 min., *m/z* = 575 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,40 – 8,20 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 – 6,94 (m, 7H), 6,47 (s,

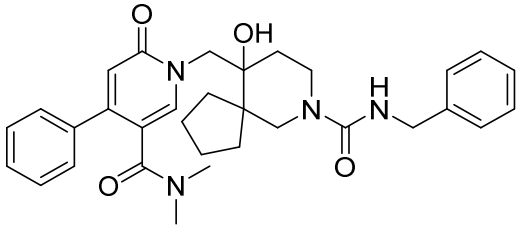
1H), 5,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 1H), 3,95 – 3,66 (m, 2H), 3,58 – 3,31 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,85 – 1,20 (m, 9H).

Exemplo 84: Isobutil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato



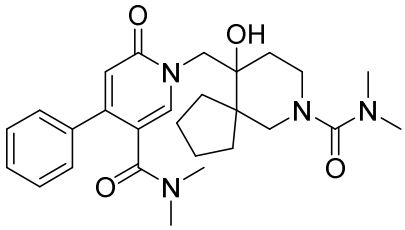
[00465] Uma solução de 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (20 mg, 48,8 µmol), cloroformato de isobutila (12,7 µL, 97,7 µmol) e DIPEA (25,6 µL, 0,147 mmol) em DCM (0,5 mL) foi agitada por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse diluída com NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura resultante extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (19,4 mg, 76%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,28 min., *m/z* = 510 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,83 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 2H), 3,70 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 3H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,72 – 1,50 (m, 5H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,27 – 1,21 (m, 1H), 1,20 – 1,13 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Exemplo 85: *N*-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00466] Uma solução de 4-nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (20 mg, 34,8 µmol) e benzilamina (4,5 mg, 41,8 µmol) em DMF (0,35 mL) foi agitada a 80 ºC por 102 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser diluída com DMF (~0,4 mL) e foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (2,5 mg, 13%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,10 min., *m/z* = 543 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 13,3; 6,3 Hz, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 2H), 3,19 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,24 – 1,14 (m, 2H).

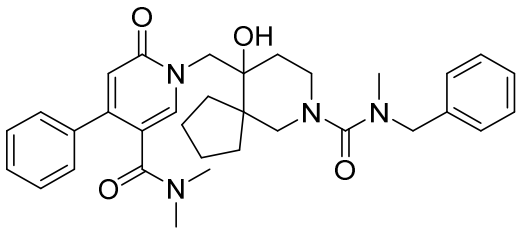
Exemplo 86: 10-((5-(Dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00467] Isolado como subproduto na formação do Exemplo 85 devido à reação de 4-nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato com DMF. O composto do título (5 mg, 27%) foi isolado como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,96 min., *m/z* = 481 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,84 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,34

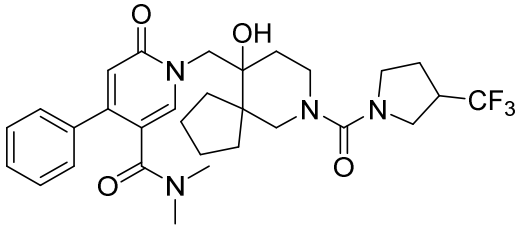
(m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,37 – 3,23 (m, 1H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,72 – 1,39 (m, 7H), 1,29 – 1,16 (m, 2H).

Exemplo 87: *N*-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



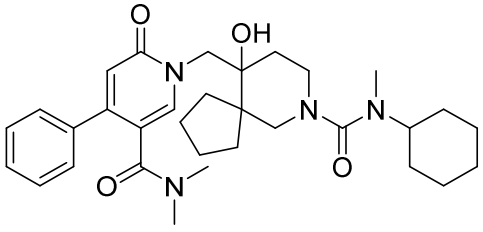
[00468] Uma solução de 4-nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (20 mg, 34,8 µmol) e *N*-benzilmetilamina (9 µL, 69,6 µmol) em DMA (0,35 mL) foi aquecida a 80 C por 147 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser diluída com DMF (0,4 mL) e a solução resultante foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (6,3 mg, 32%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,23 min., *m/z* = 557 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,21 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,31, 4,27 (ABq, *J*AB = 16 Hz, 2H), 3,67 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,23 – 3,09 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,44 (m, 5H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 1H).

Exemplo 88: 1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[00469] Uma solução de 4-nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (26 mg, 45,2 µmol) e cloridrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (16 mg, 90,5 µmol) em DMA (0,45 mL) foi aquecida a 80 C por 50 minutos antes de DIPEA (15,8 µL, 90,5 µmol) ser adicionado e a solução resultante agitada a 80 ºC por 144 horas adicionais. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser diluída com DMF (0,4 mL) e a solução resultante foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (16,7 mg, 63%) como um sólido bege claro após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,17 min., *m/z* = 575 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 1,30 – 1,16 (m, 2H).

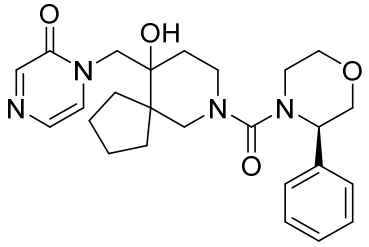
Exemplo 89: *N*-Ciclo-hexil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00470] Uma solução de 4-nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (20 mg, 34,8 µmol) e *N*-metilciclo-hexilamina (16,8 µL, 0,139 mmol) em DMA (0,35 mL) foi aquecida a 80 C por 64 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente antes de ser diluída com DMF

(0,7 mL) e a solução resultante foi purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (6,6 mg, 34%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,31 min., *m/z* = 549 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,84 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,37 (tt, *J* = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 7H), 1,51 – 1,36 (m, 4H), 1,29 – 1,14 (m, 4H), 1,10 – 1,01 (m, 1H).

Exemplo 90: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

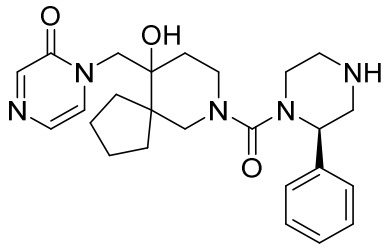


[00471] *Etapa 1: Cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 8, usando (*R*)-3-fenilmorfolina (50 mg, 0,306 mmol), trifosgênio (45,5 mg, 0,153 mmol), DIPEA (161 µL, 0,919 mmol) e THF (1,5 mL), agitados a 0 ºC por 30 minutos, aquecidos até a temperatura ambiente e agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (65 mg, 94%). O material foi usado em seguida sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,32 min., *m/z* = 226, 228 [M+H]+.

[00472] *Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (15 mg, 57,0 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (15,4 mg, 68,4 µmol) e DIPEA (39,8 µL, 0,228

mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (13,0 mg, 47%). LCMS (Método A): RT = 1,02 min., *m/z* = 453 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 6,5 Hz, 5H), 7,23 (qd, *J* = 6,5; 1,7 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 4,39 (dt, *J* = 15,9; 4,8 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 4H), 3,61 – 3,47 (m, 2H), 3,40 – 2,95 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,64 – 1,14 (m, 8H), 1,13 – 1,02 (m, 1H).

Exemplo 91: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

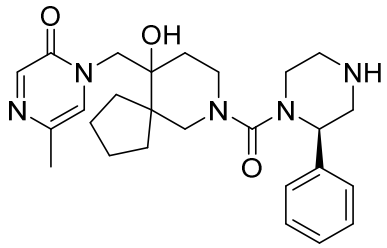


[00473] *Etapa 1: terc-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 8, usando *terc*-butila (*R*)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (500 mg, 1,91 mmol), trifosgênio (283 mg, 0,953 mmol), DIPEA (1,0 mL, 5,72 mmol) e THF (14 mL), agitado a 0 ºC por 30 minutos, aquecidos até a temperatura ambiente e agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (620 mg, quantitativo). O material foi levado adiante sem purificação adicional.

[00474] Etapa 2: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (25 mg, 94,9 µmol), *terc*-butila (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (37,0 mg, 0,114 mmol), DIPEA (66,3 µL, 0,380 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (37 mg, 70%). LCMS (Método A): RT = 1,36 min., *m/z* = 552 [M+H]+; 496 [M-buteno+H]+.

[00475] *Etapa 3: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (25 mg, 45,3 µmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 40 minutos para fornecer o composto do título (22,5 mg, quantitativo). LCMS (Método B): RT = 0,52 min., *m/z* = 452 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,01 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 5H), 7,19 (td, *J* = 7,8; 7,0; 3,8 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 25,9; 13,3 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J* = 15,6; 5,3 Hz, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 3,26 – 2,85 (m, 7H), 2,77 (q, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,82 (dq, *J* = 13,2; 6,9 Hz, 1H), 1,64 – 1,14 (m, 8H), 1,07 (ddt, *J* = 20,2; 13,4; 6,2 Hz, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 92: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona



[00476] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-metilpirazin-2-ol (55,1 mg, 0,500 mmol), Epóxido 2 (160 mg, 0,600 mmol) e carbonato de césio (179 mg, 0,550 mmol) em DMF (2,5 mL) a 90 ºC por 21 horas e 15 minutos para fornecer o composto do título (60,9 mg, 32%) como uma espuma amarela clara. LCMS (Método A): RT = 1,23 min., *m/z* = 378 [M+H]+.

[00477] *Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((5-metil-

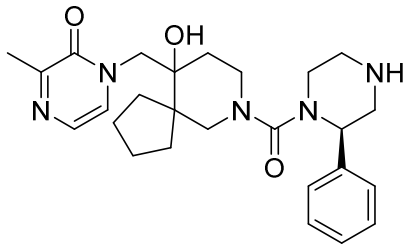
2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (60,9 mg, 0,161 mmol) em TFA (0,8 mL) e DCM (1,6 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (41,2 mg, 92%) como uma espuma amarela. LCMS (Método A): RT = 0,23 min., *m/z* = 278 [M+H]+.

[00478] Etapa 3: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (5,4 mg, 0,0180 mmol) em MeCN (0,36 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (17 µL, 0,210 mmol). Depois de 20 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14,2 mg, 0,0541 mmol) em MeCN (0,36 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 15 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação por 2 horas, 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona (10 mg, 0,0361 mmol) e DIPEA (32 µL, 0,180 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e 30 minutos antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (17,5 mg, 85%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 566 [M+H]+.

[00479] Etapa 4: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona: Uma solução de

terc-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (17,5 mg, 0,0309 mmol) em TFA (0,25 mL) e DCM (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (11,6 mg, 75%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,65; 0,67 min.; diastereoisômeros), *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 0,5H), 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 0,5H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 4,77 (s, 0,5H), 4,76 (s, 0,5H), 4,51 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 3,35 – 2,84 (m, 7H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,61 – 1,34 (m, 6H), 1,30 – 1,17 (m, 2H), 1,11 – 0,99 (m, 1H). NH não visível.

Exemplo 93: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1*H*)-ona



[00480] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 3-metilpirazin-2-ol (55,1 mg, 0,500 mmol), Epóxido 2 (160 mg, 0,600 mmol) e carbonato de césio (179 mg, 0,550 mmol) em DMF (2,5 mL) a 90 ºC por 21 horas e 15 minutos para fornecer o composto do título (121 mg, 63%) como uma espuma amarela clara. LCMS

(Método A): RT = 1,25 min., *m/z* = 378 [M+H]+.

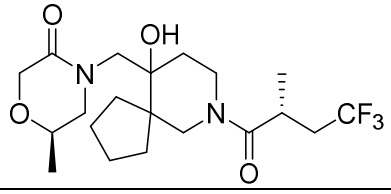
[00481] *Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (121 mg, 0,319 mmol) em TFA (1,6 mL) e DCM (3,2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (82,9 mg, 93%) como uma espuma amarelo escuro. LCMS (Método A): RT = 0,23 min., *m/z* = 278 [M+H]+.

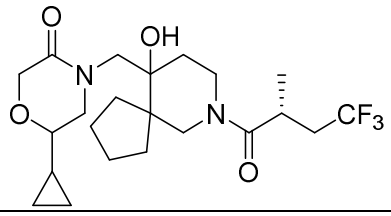
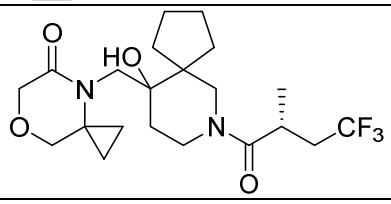
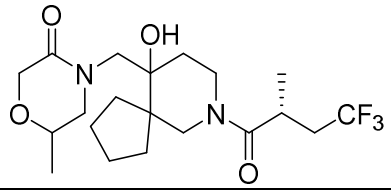
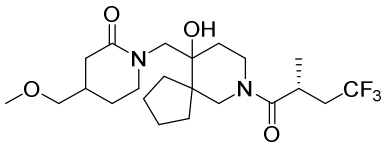
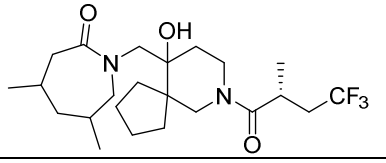
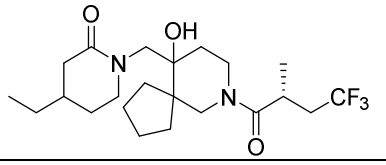
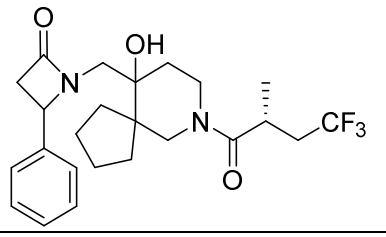
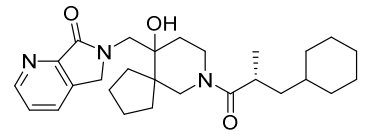
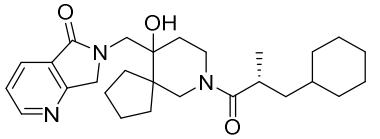
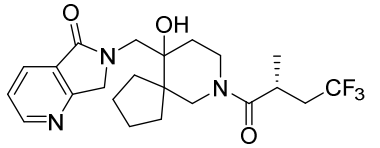
[00482] Etapa 3: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (5,4 mg, 0,0180 mmol) em MeCN (0,36 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (17 µL, 0,210 mmol). Depois de 20 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14,2 mg, 0,0541 mmol) em MeCN (0,36 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 15 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação por 3 horas, 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona (10 mg, 0,0361 mmol) e DIPEA (32 µL, 0,180 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (15,7 mg, 77%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,43 min., *m/z* = 566

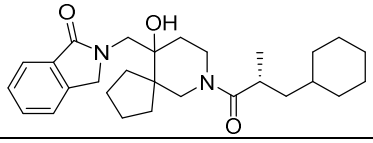
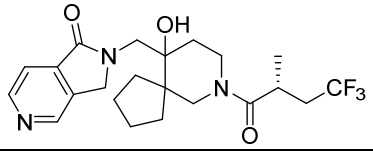
[M+H]+.

[00483] Etapa 4: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15,7 mg, 0,0278 mmol) em TFA (0,25 mL) e DCM (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (11,5 mg, 83%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,65; 0,67 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,46 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H), 7,45 (d, J = 4,2 Hz, 0,5H), 7,36 – 7,24 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 0,5H), 4,71 (s, 0,5H), 4,54 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,48 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,36 – 2,86 (m, 7H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,61 – 1,36 (m, 6H), 1,31 – 1,16 (m, 2H), 1,13 – 1,00 (m, 1H). NH não visível.

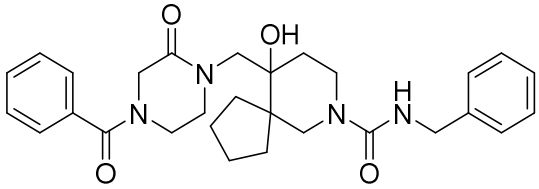
[00484] A tabela seguinte contém Exemplos que foram preparados por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 11 ou o Procedimento geral 12, como indicado.

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
94 (11)		(6*R*)-4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona	1,19 min., 421 [M+H]+

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
95 (11)		6-Ciclopropil-4-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona	1,27 min., 447 [M+H]+
96 (11)		4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona	1,31 min., 433 [M+H]+
97 (11)		4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona	1,19 min., 421 [M+H]+
98 (12)		1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metoximetil)piperidin-2-ona	1,24 min., 449 [M+H]+
99 (12)		1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4,6-dimetilazepan-2-ona	1,46 min., 447 [M+H]+
100 (12)		4-Etil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperidin-2-ona	1,39 min., 433 [M+H]+
101 (12)		1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilazetidin-2-ona	1,41 min., 453 [M+H]+
102 (11)		6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona	1,48 min., 454 [M+H]+
103 (11)		6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona	1,48 min., 454 [M+H]+
104 (12)		6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona	1,26 min., 440 [M+H]+

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
105 (11)		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoindolin-1-ona	1,62 min., 453 [M+H]+
106 (12)		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona	1,19 min., 440 [M+H]+

Exemplo 107: 10-((4-Benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00485] *Etapa 1: terc-butila 10-((4-benzil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 4-benzilpiperazin-2-ona (1,00 g, 5,3 mmol), Epóxido 2 (1,55 g, 5,8 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (0,65 g, 5,8 mmol) em DMSO (10 mL), aquecidos até 75 ºC por 3 dias para fornecer o composto do título (1,55 g, 64%). LCMS (Método C): RT = 1,25 min., *m/z* = 402 [M-buteno+H]+.

[00486] *Etapa 2: terc-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* A uma solução agitada pré-desgaseificada (preenchida com nitrogênio) de *terc*-butila 10-((4-benzil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,35 g, 2,95 mmol) em metanol (60 mL), adicionou-se Pd-C 10% p/p (0,13 g). A mistura de reação foi esvaziada e hidrogenada sob pressão atmosférica. Depois de 24 horas, a mistura de reação foi filtrada através de Celite®, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (0,30 g, 27%). LCMS (Método C): RT = 1,06 min., *m/z* = 312 [M-buteno+H]+.

[00487] *Etapa 3: terc-butila 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*

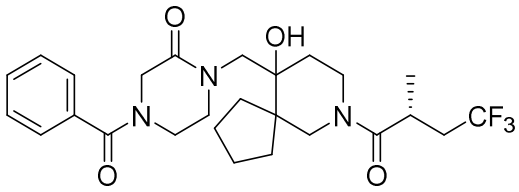
10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (30 mg, 0,0816 mmol), ácido benzoico (10 mg, 0,0816 mmol), HATU (31 mg, 0,0816 mmol) e DIPEA (57 µL, 0,327 mmol) em DCM (1,6 mL) para fornecer o composto do título (31,8 mg, 82%) como goma incolor. LCMS (Método A): RT = 1,35 min., *m/z* = 472 [M+H]+.

[00488] *Etapa 4: 4-Benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (31,8 mg, 0,0674 mmol) em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho Biotage SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH (~50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (~30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (28,3 mg, 113%) como vidro incolor. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,38 min., *m/z* = 372 [M+H]+.

[00489] *Etapa 5: 10-((4-Benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-N-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* Uma solução de 4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (13,3 mg, 0,0358 mmol) e isocianato de benzila (6,6 µL, 0,0537 mmol) em DCM (0,36 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0%; depois 2%; depois 4%; depois 6%; depois 8% em DCM (isocrático)) para fornecer o composto do título (13,3 mg, 72%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,13 min., *m/z* = 505 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,56 – 7,38 (m, 5H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,28 – 3,95 (m, 5H), 3,91

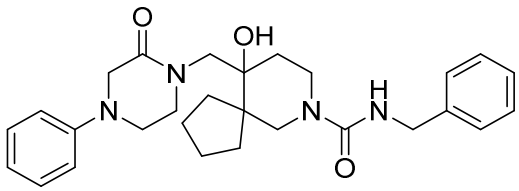
– 3,35 (m, 6H), 3,22 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 4H), 1,50 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,28 (m, 1H), 1,17 – 1,08 (m, 1H).

Exemplo 108: 4-Benzoil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



[00490] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (15 mg, 0,0404 mmol), Ácido 3 (6,3 mg, 0,0404 mmol), HATU (15,4 mg, 0,0404 mmol) e DIPEA (28 µL, 0,162 mmol) em DCM (0,81 mL) para fornecer o composto do título (18,2 mg, 81%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,19 min., *m/z* = 510 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,65 – 7,35 (m, 5H), 4,70 – 4,60 (m, 1H), 4,30 – 3,83 (m, 4H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,70 – 3,54 (m, 2H), 3,50 – 3,38 (m, 2H), 3,21 – 3,02 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,69 – 1,00 (m, 13H).

Exemplo 109: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00491] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Um tubo de micro-ondas de 0,5-2 mL foi carregado com Pd2(dba)3 (7,5 mg, 8,2 µmol), XPhos (7,8 mg, 16,3 µmol), *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (30 mg, 0,0816 mmol), Cs2CO3 (32 mg, 0,0980 mmol) e bromobenzeno (15,4 mg, 0,0980 mmol) antes que o tubo

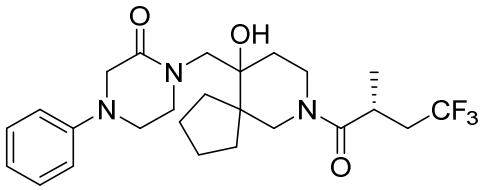
fosse tampado e purgado de O2 pelo esvaziamento e preenchimento do recipiente com N2 três vezes por meio de agulhas que perfuravam o septo; adicionou-se tolueno (0,81 mL) e o tubo foi purgado de O2 pelo esvaziamento e preenchimento do recipiente com N2 três vezes mais. A reação foi aquecida a 110 ºC (banho de óleo) por 16 horas. Quando resfriada para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água/NH4Cl(aq) saturado 1:1 (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (23,6 mg, 65%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,64 min., *m/z* = 444 [M+H]+.

[00492] *Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (23,6 mg, 0,0532 mmol) em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH (~50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (~30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (21,4 mg, 117%) como um sólido esbranquiçado. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,64 min., *m/z* = 344 [M+H]+.

[00493] *Etapa 3: N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* Uma solução de 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona (11,1 mg, 0,0323 mmol) e isocianato de benzila (6 µL, 0,0485 mmol) em DCM (0,33 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0%;

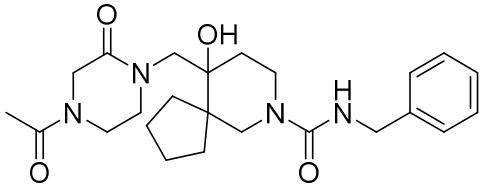
depois 2%; depois 4% em DCM (isocrático)) para fornecer o composto do título (12,5 mg, 78%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 477 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,26 – 7,11 (m, 5H), 6,97 – 6,88 (m, 3H), 6,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,55 – 3,38 (m, 4H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 4H), 1,52 – 1,41 (m, 2H), 1,40 – 1,28 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 1H).

Exemplo 110: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona



[00494] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona (10,3 mg, 0,0300 mmol), Ácido 3 (4,7 mg, 0,0300 mmol), HATU (11,4 mg, 0,0300 mmol) e DIPEA (21 µL, 0,120 mmol) em DCM (0,6 mL) para fornecer o composto do título (10,8 mg, 72%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,41 min., *m/z* = 482 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,25 – 2,95 (m, 12H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,73 – 1,03 (m, 13H).

Exemplo 111: 10-((4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



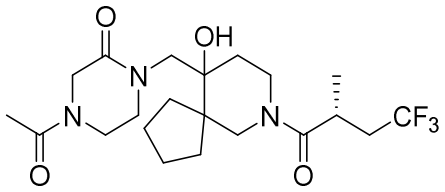
[00495] *Etapa 1: terc-butila 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Anidrido acético (39 µL, 0,408 mmol) foi adicionado a uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (30 mg, 0,0816 mmol) e trietilamina (0,114 mL, 0,816 mmol) em DCM (0,81 mL). Depois de 15 minutos, a mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (7 mL) e a mistura extraída com DCM (3 x 5 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (33 mg, 98%) como uma goma incolor. LCMS (Método A; 220 nm): RT = 1,06 min., *m/z* = 410 [M+H]+.

[00496] *Etapa 2: 4-Acetil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (33 mg, 0,0806 mmol) em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL) foi agitada por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH (~50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (~30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (21,7 mg, 87%) como uma espuma esbranquiçada. Esse material foi usado com purificação adicional. LCMS (Método A; 220 nm): RT = 0,28 min., *m/z* = 310 [M+H]+.

[00497] *Etapa 3: 10-((4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-N-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* Uma solução de 4-acetil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (11,2 mg, 0,0362 mmol) e isocianato de benzila (6,7 µL, 0,0543 mmol) em DCM (0,36 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos, depois adicionou-se isocianato de benzila (3,4 µL, 0,0272 mmol) e a reação foi agitada por 2 horas antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0%; depois 3%; depois 6%; depois 10% em DCM (isocrático))

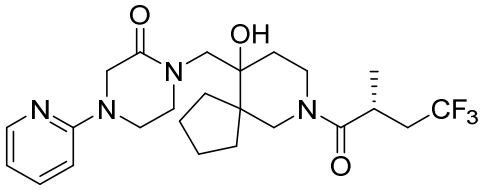
para fornecer o composto do título (11,9 mg, 72%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,94 min., *m/z* = 443 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,27 – 7,11 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 0,4H), 4,50 (s, 0,6H), 4,28 – 4,17 (m, 2H), 4,18 – 3,86 (m, 3H), 3,81 – 3,30 (m, 6H), 3,22 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 1,8H), 2,00 (s, 1,2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,65 – 1,26 (m, 8H), 1,18 – 1,07 (m, 1H).

Exemplo 112: 4-Acetil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



[00498] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-acetil-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (10,5 mg, 0,0339 mmol), Ácido 3 (5,3 mg, 0,0339 mmol), HATU (12,9 mg, 0,0339 mmol) e DIPEA (23,7 μL, 0,136 mmol) em DCM (0,68 mL) para fornecer o composto do título (14,5 mg, 93%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,99 min., *m/z* = 448 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,71 – 4,58 (m, 1H), 4,19 – 3,92 (m, 3H), 3,80 – 3,24 (m, 6H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 3,21 – 3,01 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,32 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1,7H), 2,00 (s, 1,3H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 1,03 (m, 13H).

Exemplo 113: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazin-2-ona



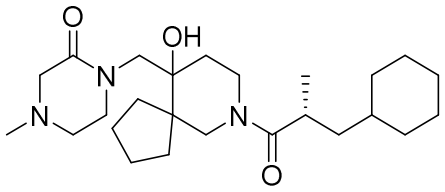
[00499] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Um tubo de

micro-ondas de 0,5-2 mL foi carregado com Pd2(dba)3 (7,5 mg, 8,2 µmol), XPhos (7,8 mg, 16,3 µmol), *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (30 mg, 0,0816 mmol), Cs2CO3 (32 mg, 0,0980 mmol) e 2-bromopiridina (15,5 mg, 0,0980 mmol) antes que o tubo fosse tampado e purgado de O2 pelo esvaziamento e preenchimento do recipiente com N2 três vezes por meio de agulhas que perfuravam o septo; adicionou-se tolueno (0,81 mL) e o tubo foi purgado de O2 pelo esvaziamento e preenchimento do recipiente com N2 três vezes mais. A reação foi aquecida a 110 ºC (banho de óleo) por 17 horas antes de ser aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 140 ºC por 15 minutos e, subsequentemente, a 160 ºC por 2 horas. Quando resfriada para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água/NH4Cl(aq) saturado 1:1 (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (3,8 mg, 10%) como uma película amarela escuro. LCMS (Método A): RT = 0,95 min., *m/z* = 445 [M+H]+.

[00500] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazin-2-ona: Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (7 mg, 0,0157 mmol) e HCl 4 M em 1,4-dioxano (42 µL, 1,2 mmol) em DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, adicionou-se o Ácido 3 (3,7 mg, 0,0236 mmol), HATU (9 mg, 0,0236 mmol) e DCM (0,3 mL), depois DIPEA (11 µL, 0,0630 mmol) foi adicionado. Após agitação por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador

de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois cartucho Buchi FlashPure com 12 g de sílica, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano, depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (4,4 mg, 53%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,79 min., *m/z* = 483 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,24 – 2,93 (m, 12H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,81 – 2,65 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 1H), 1,72 – 1,25 (m, 9H), 1,18 – 1,03 (m, 4H).

Exemplo 114: 1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona

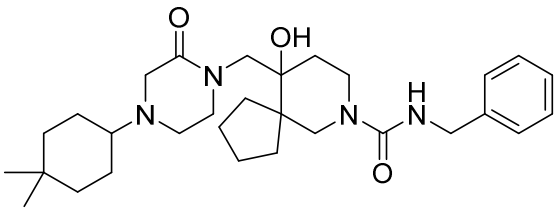


[00501] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (59 mg, 0,160 mmol) foi dissolvido em MeOH (3 mL), e adicionou-se uma solução de formaldeído 37% em água (64 µL, 0,319 mmol), seguida por NaBH(OAc)3 (169 mg, 0,798 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente antes que os voláteis fossem evaporados sob pressão reduzida e o resíduo coletado em DCM e lavado com NaOH(aq) 1 M. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (separador de fases) e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o produto do título (60 mg, 98%) como um vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 0,77 min., *m/z* = 382 [M+H]+.

[00502] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (52 mg, 0,137 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o produto bruto. O material foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM; depois 0-50% de uma solução estoque de NH3 7N/MeOH 20% em DCM) para fornecer o composto do título (35 mg, 90%) como um vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 0,28 min., *m/z* = 282 [M+H]+.

[00503] *Etapa 3: 1-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (11,5 mg, 0,041 mmol), Ácido 1 (7,0 mg, 0,041 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) e DIPEA (29 µL, 0,164 mmol) em DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (7 mg, 41%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 0,95 min., *m/z* = 434 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,80-4,62 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 0,5H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,13-2,77 (m, 4,5H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,90-,1,74 (m, 1H), 1,69-1,03 (m, 19H), 0,98-0,90 (m, 3H), 0,88-0,77 (m, 2H).

Exemplo 115: *N*-Benzil-10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00504] Etapa 1: *terc-butila* 10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (50 mg, 0,136 mmol) foi dissolvido em MeOH (3 mL) e 4,4-

dimetilciclo-hexan-1-ona (36 µL, 0,951 mmol) foi adicionada, seguida por NaBH(OAc)3 (144 mg, 0,680 mmol). Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo coletado em DCM e lavado com NaOH(aq) 1 M. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (separador de fases) e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O material foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-20% em DCM; depois 0-10% de uma solução estoque de NH3 7N/MeOH 20% em DCM) para fornecer o composto do título (29 mg, 45%) como um vidro transparente. LCMS (Método A): RT =1,10 min., *m/z* = 478 [M+H]+.

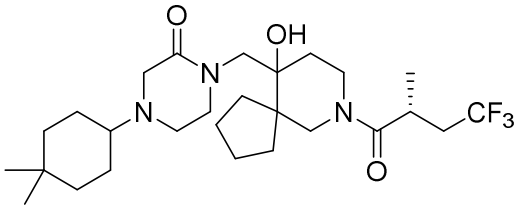
[00505] *Etapa 2: 4-(4,4-Dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (29 mg, 0,062 mmol), DCM (1 mL) e TFA (0,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título bruto (25 mg, >100%) como um vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 0,35 min., *m/z* = 378 [M+H]+.

[00506] *Etapa 3: N-Benzil-10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:*

A uma solução de 4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (12 mg, 0,033 mmol) em DCM (0,5 mL), adicionou-se isocianato de benzila (4 mg, 0,033 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (cartucho Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (10 mg, 58%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,31 min., *m/z* = 511 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,24-7,19 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,19-4,12 (m,

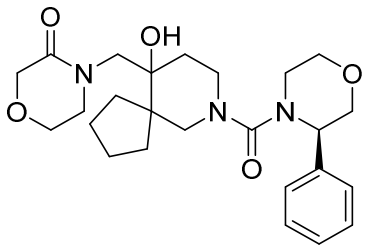
2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,44-1,15 (m, 9H), 1,13-1,01 (m, 3H), 0,84-0,77 (m, 6H).

Exemplo 116: 4-(4,4-Dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



[00507] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (15 mg, 0,041 mmol), Ácido 3 (6,4 mg, 0,041 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) e DIPEA (29 µL, 0,164 mmol) em DCM (0,5 mL) para fornecer o composto do título (10 mg, 47%). LCMS (Método A): RT = 1,09 min., *m/z* = 516 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,85-4,69 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,84-3,56 (m, 2H), 3,55-3,31 (m, 2H), 3,27-3,02 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,69-1,03 (m, 21H), 0,92-0,84 (m, 6H).

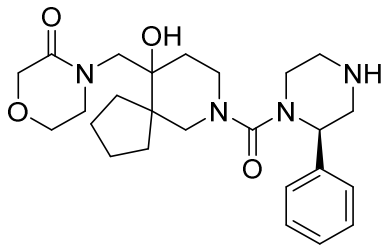
Exemplo 117: 4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



[00508] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18 mg, 67,1 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (18,2 mg, 80,5 µmol) e DIPEA (46,9 µL, 0,268 mmol) em DCM (1,2 mL) para fornecer o composto do título (8,0 mg, 24%). LCMS (Método A): RT = 1,05 min., *m/z* = 458

[M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 7,23 (dt, *J* = 8,6; 4,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, *J* = 13,8; 4,8 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 3H), 3,87 – 3,64 (m, 7H), 3,60 – 3,38 (m, 2H), 3,33 (ddd, *J* = 10,9; 7,8; 5,2 Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 3,06 – 2,85 (m, 3H), 1,77 (dq, *J* = 13,9; 7,2 Hz, 1H), 1,61 – 1,37 (m, 7H), 1,23 – 1,13 (m, 1H), 1,03 (tt, *J* = 13,6; 6,2 Hz, 1H).

Exemplo 118: 4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

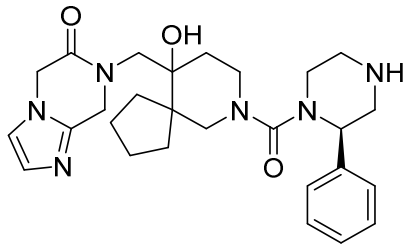


[00509] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 4-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (30 mg, 0,112 mmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (43,4 mg, 0,134 mmol), DIPEA (78,1 µL, 0,447 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (40 mg, 64%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,39 min., *m/z* = 557 [M+H]+; 501 [M-buteno+H]+.

[00510] *Etapa 2: 4-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato carboxilato (40 mg, 71,9 µmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 40 minutos para fornecer o composto do título (23,4 mg, 67%). LCMS (Método B): RT = 0,65 min., *m/z* = 457 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,31 – 7,24 (m, 4H), 7,18 (tt, *J*

= 5,6; 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,28 (dt, *J* = 14,7; 5,3 Hz, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 3H), 3,86 – 3,70 (m, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,24 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,14 (dd, *J* = 26,5; 12,8 Hz, 1H), 3,01 (dt, *J* = 9,2; 5,9 Hz, 2H), 2,97 – 2,82 (m, 4H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,52 (s, 1H (sinal obscurecido por DMSO)), 1,75 (dt, *J* = 13,2; 6,6 Hz, 1H), 1,46 (dddd, *J* = 25,1; 19,1; 13,0; 6,9 Hz, 7H), 1,27 – 1,11 (m, 1H), 1,03 (ddt, *J* = 20,4; 13,2; 6,0 Hz, 1H).

Exemplo 119: 7-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6(5*H*)-ona



[00511] Etapa 1: *terc-butila* 10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona (0,100 g, 0,7 mmol) [disponível comercialmente], Epóxido 2 (0,21 g, 0,8 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (0,09 g, 0,8 mmol) em DMSO (1 mL), aquecidos até 75 ºC por 3 dias para fornecer o composto do título (0,045 g, 15%). LCMS (Método C): RT = 1,05 min., *m/z* = 405 [M+H]+.

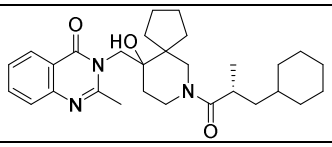
[00512] *Etapa 2: 7-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (30 mg, 74,2 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (20 mg, 88%). LCMS (Método B): RT = 0,19 min., *m/z* = 305 [M+H]+.

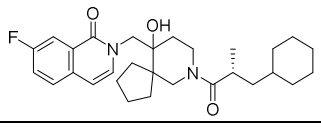
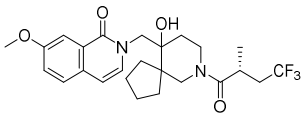
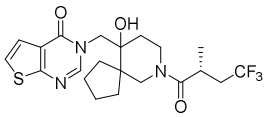
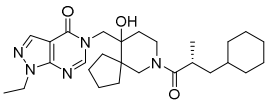
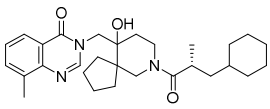
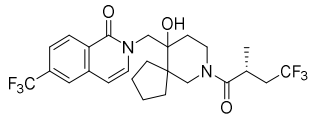
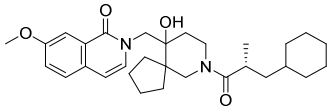
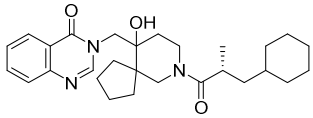
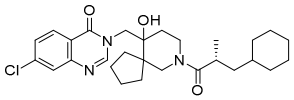
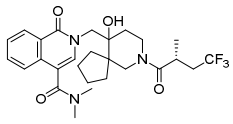
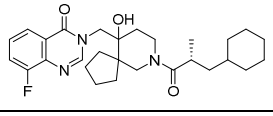
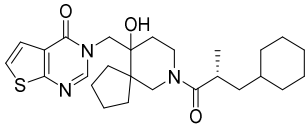
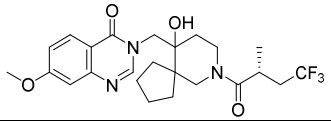
[00513] Etapa 3: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-

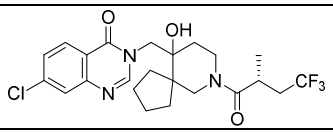
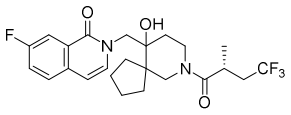
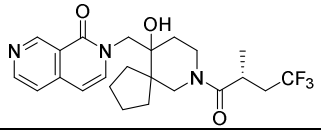
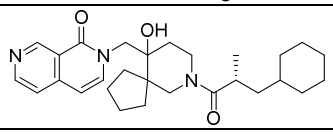
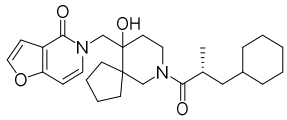
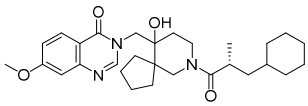
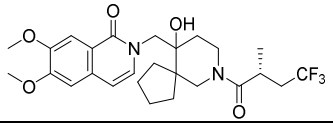
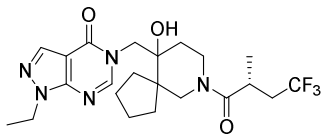
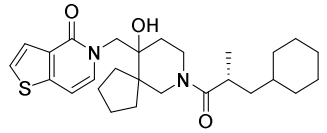
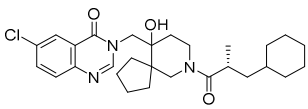
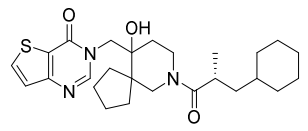
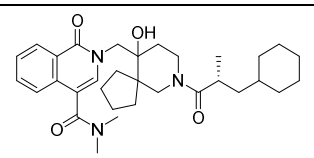
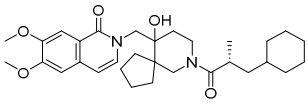
dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 7-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona (10 mg, 32,9 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (12,8 mg, 39,4 µmol), DIPEA (23 µL, 0,131 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (15 mg, 77%). LCMS (Método B): RT = 0,97 min., *m/z* = 593 [M+H]+; 537 [M-buteno+H]+.

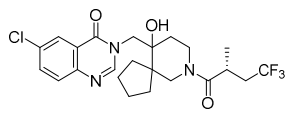
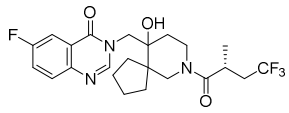
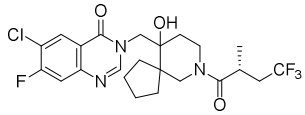
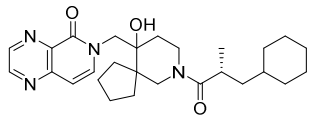
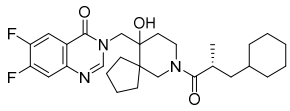
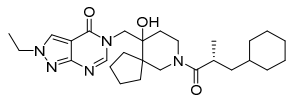
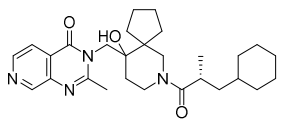
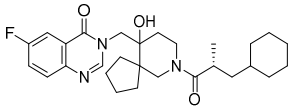
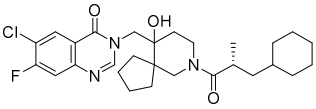
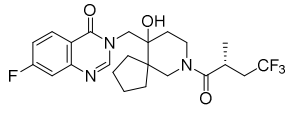
[00514] Etapa 4: 7-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 25,3 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora. O material bruto foi purificado por cromatografia flash e liofilizado para fornecer o composto do título (11,9 mg, 93%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 0,46 min., *m/z* = 493 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,31 – 7,24 (m, 4H), 7,18 (ddt, J = 8,2; 5,7; 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 16,2; 10,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 17,4; 5,8 Hz, 1H), 4,70 – 4,52 (m, 3H), 4,32 – 4,17 (m, 2H), 3,52 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 1H), 3,07 – 2,84 (m, 6H), 2,76 (td, J = 8,6; 7,5; 3,9 Hz, 2H), 1,78 (dd, J = 14,5; 8,1 Hz, 1H), 1,68 – 0,97 (m, 9H). NH sinal não observado.

[00515] A tabela seguinte de Exemplos foi preparada por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 11.

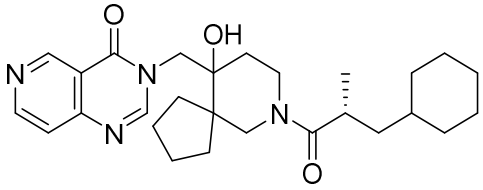
Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
120		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona	1,66 min., 480 [M+H]+

Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
121		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona	1,74 min., 483 [M+H]+
122		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona	1,53 min., 481 [M+H]+
123		3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1,36 min., 458 [M+H]+
124		5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-etil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona	1,55 min., 484 [M+H]+
125		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona	1,67 min., 480 [M+H]+
126		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(trifluorometil)isoquinolin-1(2*H*)-ona	1,58 min., 519 [M+H]+
127		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona	1,70 min., 495 [M+H]+
128		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,59 min., 466 [M+H]+
129		7-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,71 min., 500 [M+H]+
130		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carboxamida	1,37 min., 522 [M+H]+
131		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona	1,63 min., 484 [M+H]+
132		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1,59 min., 472 [M+H]+
133		3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona	1,39 min., 482 [M+H]+

Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
134		7-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,47 min., 486 [M+H]+
135		7-Fluoro-2-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoquinolin-1(2*H*)-ona	1,53 min., 469 [M+H]+
136		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona	1,19 min., 452 [M+H]+
137		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona	1,47 min., 466 [M+H]+
138		5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona	1,60 min., 455 [M+H]+
139		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona	1,64 min., 496 [M+H]+
140		2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona	1,44 min., 511 [M+H]+
141		1-Etil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona	1,33 min., 470 [M+H]+
142		5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona	1,64 min., 471 [M+H]+
143		6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,73 min., 500 [M+H]+
144		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1,60 min., 472 [M+H]+
145		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carboxamida	1,59 min., 536 [M+H]+
146		2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona	1,68 min., 525 [M+H]+

Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
147		6-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,49 min., 486 [M+H]+
148		6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,35 min., 470 [M+H]+
149		6-Cloro-7-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,50 min., 504 [M+H]+
150		6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[3,4-*b*]pirazin-5(6*H*)-ona	1,38 min., 467 [M+H]+
151		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona	1,69 min., 502 [M+H]+
152		5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-etil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona	1,58 min., 484 [M+H]+
153		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona	1,57 min., 481 [M+H]+
154		3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona	1,66 min., 484 [M+H]+
155		6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona	1,62 min., 518 [M+H]+
156		7-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona	1,43 min., 470 [M+H]+

Exemplo 157: 3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



[00516] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((4-oxopirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado

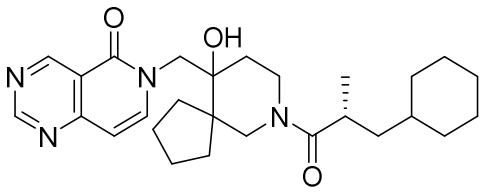
de acordo com o Procedimento geral 2, usando pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (73,6 mg, 0,500 mmol), Epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol), carbonato de césio (179 mg, 0,550 mmol) em DMF (2,5 mL), aquecidos até 80 ºC por 66 horas para fornecer o composto do título (87 mg, 41%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,19 min., *m/z* = 415 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,33 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,73 – 1,51 (m, 5H), 1,46 – 1,33 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 – 1,21 (m, 1H), 1,19 – 1,11 (m, 1H).

[00517] *Etapa 2: 3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((4-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (87 mg, 0,210 mmol) e HCl 4 M em 1,4-dioxano (1,05 mL, 4,20 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) foi agitada a 50 ºC por 45 minutos antes que 1,4-dioxano (1 mL) fosse adicionado e a reação foi agitada a 50 ºC por 90 minutos, depois a mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e adicionou-se DCM (2 mL). Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com DCM (3 x 2 mL) e secos em um forno a vácuo a 50 ºC. O produto foi purificado por cromatografia flash (cartucho Biotage KP-NH de 11 g, DCM 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-30% em DCM) para fornecer o composto do título (15 mg, 20%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,22 min., *m/z* = 315 [M+H]+.

[00518] Etapa 3: 3-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0477 mmol), Ácido 1 (8,1 mg, 0,0477 mmol), HATU (18,1 mg, 0,0477

mmol) e DIPEA (33 µL, 0,191 mmol) em DCM (0,95 mL) para fornecer o composto do título (20,2 mg, 90%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,30; 1,31 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 467 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,33 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,72 – 4,53 (m, 1H), 3,93 – 3,53 (m, 3H), 3,49 – 3,15 (m, 2H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,96 – 2,80 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 1H), 1,78 – 1,02 (m, 20H), 1,02 – 0,88 (m, 3H), 0,90 – 0,74 (m, 2H).

Exemplo 158: 6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



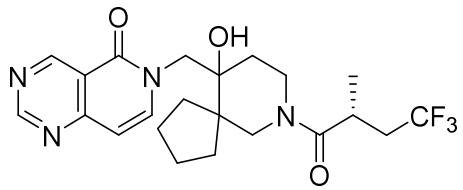
[00519] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (2,00 g, 13,6 mmol), Epóxido 2 (5,45 g, 20,4 mmol), carbonato de césio (6,64 g, 20,4 mmol) em DMF (20 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (4,20 g, 75%) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00520] *Etapa 2: 6-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona:* A uma solução agitada de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (4,14 g, 10 mmol) em DCM (100 mL) a 0 ºC, adicionou-se TFA (4,0 mL). Depois de 24 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura, dissolvida em água e basificada para ca. pH 10 usando solução de hidróxido de sódio (aq). A mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi triturado com isopropanol quente, o solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash

para fornecer o composto do título (1,10 g, 35%). LCMS (Método C): RT = 0,75 min., *m/z* = 315 [M+H]+.

[00521] Etapa 3: 6-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: DIPEA (0,033 mL, 0,191 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20,0 mg, 0,0636 mmol), ácido (R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoico (10,8 mg, 0,0636 mmol), HATU (29,0 mg, 0,0763 mmol) e DCM (1,0 mL) à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi repartida entre DCM adicional e solução saturada de bicarbonato de sódio (aq). A mistura bifásica resultante foi separada, extraída (x 3), seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (coluna Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) e liofilizado para fornecer o composto do título (17,5 mg, 59% de rendimento) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,50 min., *m/z* = 467 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,82 – 4,58 (m, 2H), 3,93 – 3,04 (m, 5H, sobrepondo-se com HDO), 2,95 – 2,79 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 0,72 (m, 25H).

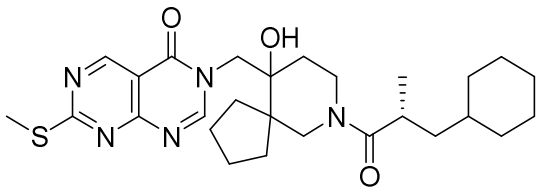
Exemplo 159: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00522] DIPEA (0,03 mL, 0,1909mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (20,0 mg, 0,0636 mmol), ácido (*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico (9,9 mg, 0,0636 mmol) e HATU (29,0 mg, 0,0763 mmol) em DCM (1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura de reação

foi repartida entre DCM adicional e solução saturada de bicarbonato de sódio (aq). A mistura bifásica resultante foi separada, extraída (x 3), seca (separador de fases), os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (coluna Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) e liofilizado para fornecer o composto do título (11,3 mg, 39%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,08 min., *m/z* = 453 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,49 – 9,44 (m, 1H), 9,36 – 9,30 (s, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 4,83 – 4,54 (m, 2H), 4,01 – 2,93 (m, 5H, sobrepondo-se com o pico de HDO), 2,84 – 2,62 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 0,77 (m, 13H).

Exemplo 160: 3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



[00523] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirimido[4,5-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Uma suspensão de 7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (500 mg, 2,57 mmol), *terc*-butila 1-oxa-10-azadispiro[2.0.44.43]dodecano-10-carboxilato (688 mg, 2,57 mmol) e DIPEA (2,25 mL, 12,9 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 mL) foi agitada a 100 ºC. Depois de 20 horas, a temperatura foi aumentada para 110 ºC. Depois de 2 horas adicionais, a mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com saturado cloreto de amônio (15 mL) e a mistura extraída com DCM (3 x 10 mL) e seca usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para

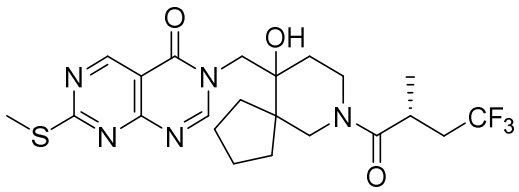
fornecer o composto do título (1,06 g, 89%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,46 min., *m/z* = 462 [M+H]+.

[00524] *Etapa 2: 3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirimido[4,5-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (200 mg, 0,433 mmol) em TFA (2,0 mL, 26,0 mmol) e DCM (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi repartido entre DCM e solução de bicarbonato de sódio (aq), extraído (DCM x 2), e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (coluna Biotage KP-NH, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (11,7 mg, 7.5%). LCMS (Método A): RT = 0,43 min., *m/z* = 362 [M+H]+.

[00525] Etapa 3: 3-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: DIPEA (0,017 mL, 0,0971 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (11,7 mg, 0,0324 mmol), ácido (R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoico (5,5 mg, 0,0324 mmol), HATU (14,8 mg, 0,0388 mmol) e DCM (1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi repartida entre DCM adicional e solução saturada de bicarbonato de sódio (aq). A mistura bifásica resultante foi separada, extraída (x 3), seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) e liofilizado para fornecer o composto do título (5,6 mg, 30%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,67 min., *m/z* = 514 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,27 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 3,91-3,02 (m, 4H, sobrepondo-se com HDO), 2,96-2,79

(m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,08–0,74 (m, 27H).

Exemplo 161: 3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

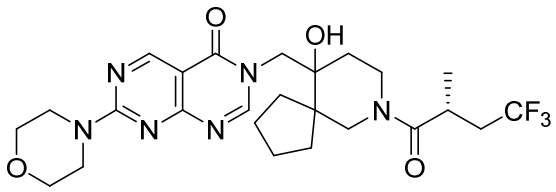


[00526] *Etapa 1: Cloridrato de 3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona:* HCl 4 M em 1,4-dioxano (2,5 mL, 72,0 mmol) foi adicionado a *terc*-butila 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirimido[4,5-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (500 mg, 1,08 mmol) e agitado. Depois de 30 minutos, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi seco em um forno a vácuo para fornecer o composto do título bruto (512 mg, >100%) como sólido de cor laranja claro que foi levado até a etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,35 min., *m/z* = 362 [M-Cl]+.

[00527] Etapa 2: 3-((10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: DIPEA (0,76 mL, 4,33 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de cloridrato de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona bruto (431 mg presumidos, 1,08 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico (169 mg, 1,08 mmol), HATU (494 mg, 1,30 mmol) e DCM (10 mL) à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi repartida entre DCM adicional e solução saturada de bicarbonato de sódio (aq). A mistura bifásica resultante foi separada, extraída (x 3), seca (separador de fases), os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e liofilizado para

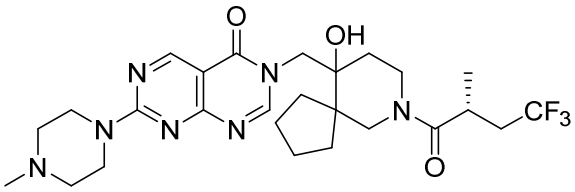
fornecer o composto do título (136 mg, 23%) como um sólido amarelo muito claro. LCMS (Método A): RT = 1,27 min., *m/z* = 500 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,29-9,25 (m, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,56 (ddd, 1H), 4,01-2,89 (m, 4H, sobrepondo-se com HDO), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,10–0,80 (m, 15H).

Exemplo 162: 3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-morfolinopirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



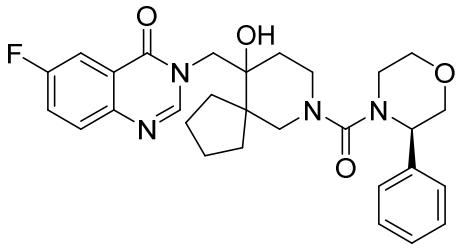
[00528] mCPBA (<77% puro) (9,1 mg, 0,0406 mmol) em DCM (0,25 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (15,0 mg, 0,0301 mmol) em tolueno (1,0 mL), em um frasco de 4 mL. O recipiente foi fechado e, depois de 15 minutos, morfolina (0,0026 mL, 0,0301mmol) e DIPEA (0,02 mL, 0,0903mmol) foram adicionados, sucessivamente. Depois de 30 minutos adicionais, a mistura de reação foi carregada diretamente em uma coluna e purificada por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e liofilizado para fornecer o composto do título (10,3 mg, 63%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,18 min., *m/z* = 539 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,09 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,52 (ddd, 1H), 4,05-2,90 (m, 12H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,60 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,09-1,86 (m, 1H), 1,80-0,76 (m, 14H).

Exemplo 163: 3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



[00529] mCPBA (<77% puro) (9,1 mg, 0,0406 mmol) em DCM (0,25 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (15,0 mg, 0,0301 mmol) em tolueno (1,0 mL), em um frasco de 4 mL. O recipiente foi fechado e, depois de 15 minutos, 1-metilpiperazina (0,0033 mL, 0,0301 mmol) e DIPEA (0,0158 mL, 0,0903 mmol) foram adicionados, sucessivamente. Depois de 1 hora adicional, a mistura de reação foi carregada diretamente em uma coluna e purificada por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) e liofilizada para fornecer o composto do título (14,0 mg, 76%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 0,85 min., *m/z* = 552 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,52 (ddd, 1H), 4,08-2,94 (m, 8H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,84-2,61 (m, 1H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,42-2,15 (m, 8H, sobrepondo-se ao pico do solvente), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,80-0,75 (m, 14H).

Exemplo 164: 6-Fluoro-3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



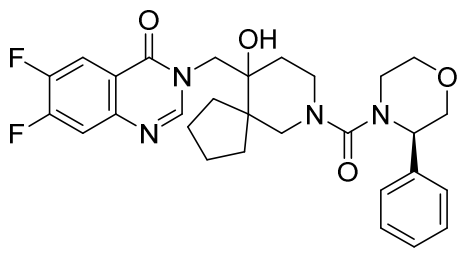
[00530] *Etapa 1: terc-butila 10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (0,20 g, 1,2 mmol), Epóxido 2 (0,49 g, 1,8 mmol), carbonato de césio (0,60 g,

1,8 mmol) em DMF (2 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,42 g, 80%). LCMS (Método C): RT = 1,49 min., *m/z* = 376 [M-buteno+H]+.

[00531] *Etapa 2: 6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (60 mg, 0,139 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (48 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,61 min., *m/z* = 332 [M+H]+.

[00532] *Etapa 3: 6-Fluoro-3-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (25 mg, 75,4 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (20,4 mg, 90,5 µmol) e DIPEA (53 µL, 0,302 mmol) em DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (22 mg, 55%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,38 min., *m/z* = 521 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,28 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,84 (td, *J* = 8,8; 2,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 5H), 4,75 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 30,4; 13,7 Hz, 1H), 4,39 (dt, *J* = 23,3; 4,6 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 5H), 3,58 (dq, *J* = 13,5; 4,8 Hz, 1H), 3,40 – 2,96 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,69 – 1,19 (m, 8H), 1,16 – 1,03 (m, 1H).

Exemplo 165: 6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



[00533] *Etapa 1: terc-butila 10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (0,20 g, 1,1 mmol), Epóxido 2 (0,44 g, 1,7 mmol), carbonato de césio (0,54 g, 1,7 mmol) em DMF (2 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,22 g, 45%). LCMS (Método C): RT = 1,52 min., *m/z* = 394 [M-buteno+H]+.

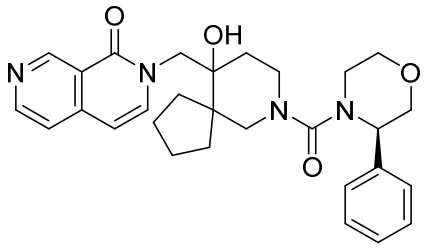
[00534] *Etapa 2: 6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (60 mg, 0,134 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (48 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,70 min., *m/z* = 350 [M+H]+.

[00535] Etapa 3: 6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona:

Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 71,6 µmol), cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (19,4 mg, 85,9 µmol) e DIPEA (50 µL, 0,286 mmol) em DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (11,8 mg, 30%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,46 min., *m/z* = 539 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,09 (q, J = 9,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 11,2; 7,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,19 (m, 5H), 4,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 30,7; 13,7 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 23,0; 4,9 Hz, 1H), 3,80 – 3,62 (m, 5H), 3,57 (dd, J = 12,8; 6,2 Hz, 1H), 3,40 – 2,96 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 1,90 (ddt, J = 19,3; 13,3; 6,5 Hz, 1H), 1,69 – 1,17 (m, 8H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Exemplo 166: 2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona



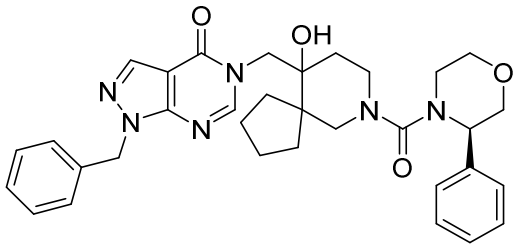
[00536] *Etapa 1: terc-butila 10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona (0,20 g, 1,4 mmol), Epóxido 2 (0,55 g, 2,1 mmol), carbonato de césio (0,67 g, 2,1 mmol) em DMF (2 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,45 g, 80%). LCMS (Método C): RT = 1,24 min., *m/z* = 414 [M+H]+.

[00537] *Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (60 mg, 0,145 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (50 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,29 min., *m/z* = 314 [M+H]+.

[00538] *Etapa 3: 2-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona (25 mg, 79,8 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (21,6 mg, 95,7 µmol) e DIPEA (56 µL, 0,319 mmol) em DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (21,3 mg, 51%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,96 min., *m/z* = 503 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 5,4; 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,4; 6,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,37 –

7,19 (m, 5H), 6,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 4,39 (dt, *J* = 22,6; 5,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,55 (m, 6H), 3,42 – 2,95 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 1,88 (tt, *J* = 13,7; 6,7 Hz, 1H), 1,69 – 1,17 (m, 8H), 1,09 (dq, *J* = 13,3; 6,8 Hz, 1H).

Exemplo 167: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



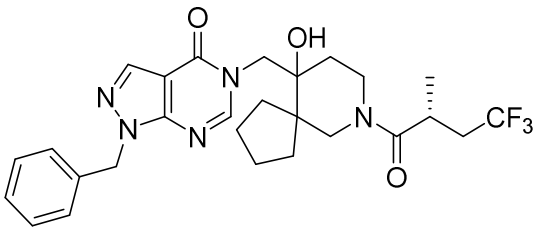
[00539] Etapa 1: *terc-butila* 10-((1-benzil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-benzil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,40 g, 1,8 mmol), Epóxido 2 (0,71 g, 2,7 mmol), carbonato de césio (0,86 g, 2,7 mmol) em DMF (4 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,35 g, 40%). LCMS (Método C): RT = 1,57 min., *m/z* = 494 [M+H]+.

[00540] *Etapa 2: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((1-benzil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (70 mg, 0,142 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (58 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,80 min., *m/z* = 394 [M+H]+.

[00541] Etapa 3: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando

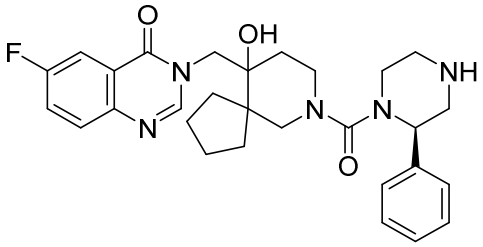
1-benzil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (19,9 mg, 50,6 µmol), cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (13,7 mg, 60,7 µmol) e DIPEA (35 µL, 0,202 mmol) em DCM (1,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (15,5 mg, 52%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,46 min., *m/z* = 583 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,18 (m, 10H), 5,50 (s, 2H), 4,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 30,0; 13,8 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 23,6; 5,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,53 (m, 6H), 3,42 – 2,95 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 1,88 (ddd, J = 26,1; 12,5; 6,9 Hz, 1H), 1,67 – 1,13 (m, 8H), 1,07 (dq, J = 14,1; 8,4; 7,2 Hz, 1H).

Exemplo 168: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



[00542] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-benzil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (20 mg, 50,8 µmol), Ácido 3 (9,5 mg, 61,0 µmol), HATU (25,1 mg, 66,1 µmol) e DIPEA (27 µL, 0,153 mmol) em DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (15,6 mg, 57%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,45 min., *m/z* = 532 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,31 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0; 6,5 Hz, 2H), 7,29 (td, *J* = 8,3; 7,8; 4,0 Hz, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,80 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 4,73 – 4,49 (m, 1H), 3,74 – 2,90 (m, 5H (sinais obscurecidos por HDO)), 2,83 – 2,64 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 1H), 1,82 – 1,00 (m, 12H).

Exemplo 169: 6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

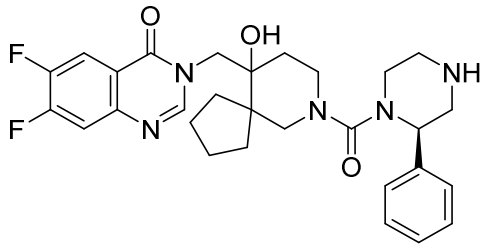


[00543] Etapa 1: *terc-butila* (3R)-4-(10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 75,4 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (29,4 mg, 90,5 µmol), DIPEA (53 µL, 0,302 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (19 mg, 40%). LCMS (Método A): RT = 1,68 min., *m/z* = 620 [M+H]+.

[00544] Etapa 2: 6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (19 mg, 30,7 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (14,7 mg, 91%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,86 min., *m/z* = 520 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 9,2; 6,9; 2,9 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 18,1; 8,7; 4,0 Hz, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 7,19 (ddd, J = 13,1; 8,7; 5,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 21,0; 13,7 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 23,5; 5,3 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 14,2 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 10,0; 5,2 Hz, 1H), 3,37 – 2,84 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,77 (q, J = 10,1; 7,4 Hz, 2H), 2,58 – 2,17 (br s, 1H (sinal obscurecido por DMSO)), 1,97 – 1,83 (m,

1H), 1,69 – 1,18 (m, 8H), 1,16 – 1,01 (m, 1H).

Exemplo 170: 6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



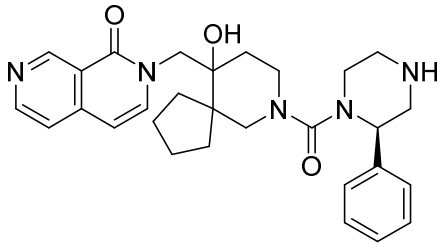
[00545] Etapa 1: *terc-butila* (3R)-4-(10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 71,6 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (27,9 mg, 85,9 µmol), DIPEA (50 µL, 0,286 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (18 mg, 39%). LCMS (Método A): RT = 1,74 min., *m/z* = 638 [M+H]+; 582 [M-buteno+H]+.

[00546] Etapa 2: 6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona:

Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (18 mg, 28,2 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (11,9 mg, 77%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,94 min., *m/z* = 538 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 10,3; 8,6; 6,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 11,3; 7,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 20,5; 13,8 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 23,0; 5,3 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 10,3; 9,7; 4,4 Hz, 1H), 3,37 – 2,85 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,83 – 2,71 (m, 2H),

2,58 – 2,27 (br s, 1H (sinal obscurecido por DMSO)), 1,89 (dq, J = 14,1; 7,4 Hz, 1H), 1,68 – 1,17 (m, 8H), 1,08 (ddd, J = 19,1; 13,2; 5,9 Hz, 1H).

Exemplo 171: 2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

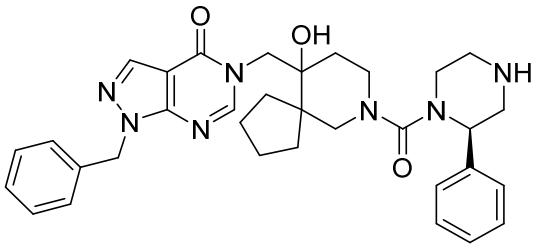


[00547] Etapa 1: *terc-butila* (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (25 mg, 79,8 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (31,1 mg, 95,7 µmol), DIPEA (56 µL, 0,319 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (40 mg, 83%). LCMS (Método A): RT = 1,36 min., *m/z* = 602 [M+H]+; 546 [M-buteno+H]+.

[00548] Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (40 mg, 66,5 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (24,9 mg, 73%). LCMS (Método A): RT = 0,56 min., *m/z* = 502 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,4; 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (dtt, J = 8,6; 6,1; 3,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 4,29 (dt, J = 22,8; 5,3 Hz, 1H), 3,69 – 3,52 (m, 2H), 3,37 – 2,84 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,77 (h, J = 6,4 Hz, 2H),

2,57 – 2,21 (br s, 1H (sinal obscurecido por DMSO)), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,41 (m, 6H), 1,38 – 1,18 (m, 2H), 1,09 (td, J = 13,8; 6,5 Hz, 1H).

Exemplo 172: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

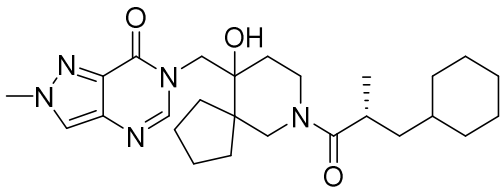


[00549] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-((1-benzil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-benzil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20 mg, 50,6 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (19,7 mg, 60,7 µmol), DIPEA (35 µL, 0,201 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (28 mg, 81%). LCMS (Método A): RT = 1,73 min., *m/z* = 682 [M+H]+; 626 [M-buteno+H]+.

[00550] Etapa 2: 1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-((1-benzil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (28 mg, 41,1 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (15,3 mg, 63%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,98 min., *m/z* = 582 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0; 6,5 Hz, 2H), 7,28

(td, J = 7,4; 6,7; 4,3 Hz, 7H), 7,18 (tdd, J = 8,5; 6,7; 3,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,6; 13,7 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 24,6; 5,3 Hz, 1H), 3,68 – 3,50 (m, 2H), 3,37 – 2,84 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,58 – 2,30 (br s, 1H (sinal obscurecido por DMSO)), 1,86 (dt, J = 13,5; 6,1 Hz, 1H), 1,67 – 1,00 (m, 9H).

Exemplo 173: 6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona



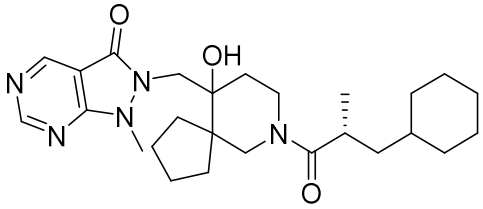
[00551] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (1,20 g, 8 mmol), Epóxido 2 (3,21 g, 12 mmol), carbonato de césio (3,91 g, 12 mmol) em DMF (12 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (1,62 g, 49%). LCMS (Método C): RT = 1,31 min., *m/z* = 362 [M-buteno+H]+.

[00552] *Etapa 2: 6-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-6-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (200 mg, 0,479 mmol), DCM (4 mL) e TFA (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 20 minutos para fornecer o composto do título (142 mg, 93%). LCMS (Método B): RT = 0,47 min., *m/z* = 318 [M+H]+.

[00553] Etapa 3: 6-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona: Preparado de acordo com o Procedimento

geral 4, usando 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (20,0 mg, 0,063 mmol), Ácido 1 (10,7 mg, 0,063 mmol), HATU (28,8 mg, 0,076 mmol) e DIPEA (33 µL, 0,189 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (23,6 mg, 78%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 1,31 min., *m/z* = 470 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72-3,52 (m, 2H), 3,46-3,17 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 1H), 1,72-1,33 (m 13H), 1,26-1,03 (m, 8H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,89-0,75 (m, 2H).

Exemplo 174: 2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



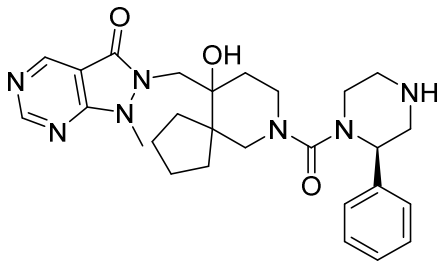
[00554] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,14 g, 0,9 mmol), Epóxido 2 (0,37 g, 1,4 mmol), carbonato de césio (0,46 g, 1,4 mmol) em DMF (1,5 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,22 g, 56%). LCMS (Método C): RT = 1,26 min., *m/z* = 362 [M-buteno+H]+.

[00555] *Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (120 mg, 0,287 mmol), TFA (1,5 mL) e DCM (3 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (80 mg, 87%). LCMS (Método A): RT = 0,47 min., *m/z* =

318 [M+H]+.

[00556] Etapa 3: 2-((7-((R)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 47,3 µmol), Ácido 1 (9,7 mg, 56,7 µmol), HATU (23,4 mg, 61,4 µmol) e DIPEA (24,8 µL, 0,142 mmol) em DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (6 mg, 26%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 1,30 min., *m/z* = 470 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72 – 3,51 (m, 2H), 3,47 – 3,31 (m, 2H), 3,27 – 3,04 (m, 1H), 2,87 (dp, J = 21,8; 6,6 Hz, 1H), 1,93 (tdd, J = 21,7; 18,0; 14,1; 5,7 Hz, 1H), 1,80 – 1,01 (m, 20H), 0,95 (dt, J = 20,4; 6,7 Hz, 3H), 0,90 – 0,74 (m, 2H).

Exemplo 175: 2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

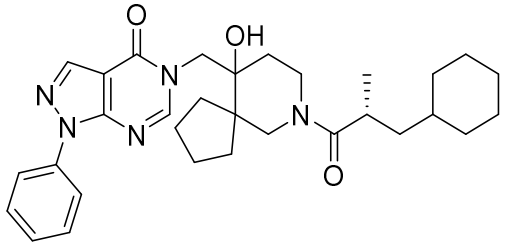


[00557] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 47,3 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (18,4 mg, 56,7 µmol), DIPEA (33 µL, 0,189 mmol) e DCM (1 mL), agitados à

temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (20 mg, 70%). LCMS (Método B): RT = 1,26 min., *m/z* = 550 [M-buteno+H]+; 506 [M-Boc+H]+.

[00558] Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 33,0 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (15 mg, 87%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 0,64 min., *m/z* = 506 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (ddq, J = 11,4; 5,4; 3,2; 2,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 21,3; 13,9 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 17,3; 5,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,27 – 2,85 (m, 7H), 2,77 (dq, J = 6,8; 4,4; 3,9 Hz, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,69 – 1,00 (m, 9H). NH sinal não observado.

Exemplo 176: 5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



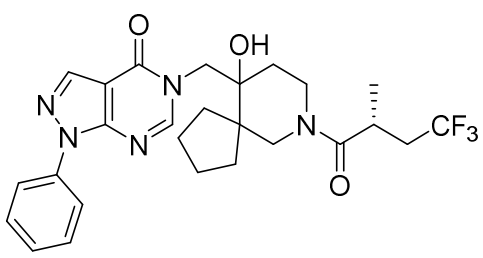
[00559] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,10 g, 0,5 mmol), Epóxido 2 (0,19 g, 0,7 mmol), carbonato de césio (0,23 g, 0,7 mmol) em DMF (1,0 mL), aquecidos

até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,16 g, 71%). LCMS (Método C): RT = 1,49 min., *m/z* = 424 [M-buteno+H]+.

[00560] *Etapa 2: 5-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (110 mg, 0,229 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 20 minutos para fornecer o composto do título (91,7 mg, 100%). LCMS (Método B): RT = 0,73 min., *m/z* = 380 [M+H]+.

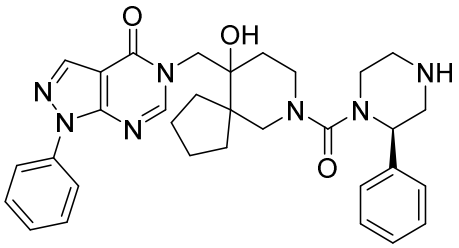
[00561] Etapa 3: 5-((7-((R)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,063 mmol), Ácido 1 (9,0 mg, 0,053 mmol), HATU (24,0 mg, 0,063 mmol) e DIPEA (28 µL, 0,158 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (27,8 mg, 97%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 1,68 min., *m/z* = 532 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,41-8,35 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,77-1,02 (m, 21H), 1,00-0,91 (m, 3H), 0,90-0,74 (m, 2H).

Exemplo 177: 5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



[00562] Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,053 mmol), Ácido 3 (8,2 mg, 0,053 mmol), HATU (24,0 mg, 0,063 mmol) e DIPEA (28 µL, 0,158 mmol) em DCM (1 mL) para fornecer o composto do título (23,1 mg, 84%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 1,38 min., *m/z* = 518 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,44-8,32 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,77-4,54 (m, 1H), 4,04-3,49 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,12-1,88 (m, 1H), 1,85-0,95 (m, 13H).

Exemplo 178: 5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

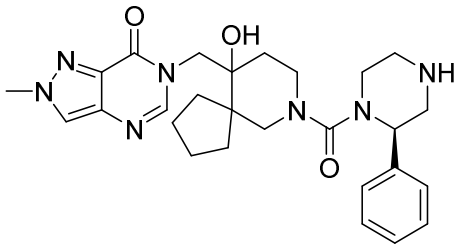


[00563] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução agitada de 5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (30,0 mg, 0,079 mmol) e DIPEA (28 uL, 0,158 mmol) em DCM anidro (0,5 mL), adicionou-se *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (42,3 mg, 0,130 mmol) e a solução foi agitada por 72 horas. A mistura foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (aq) (2 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com DCM (2 x 2 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e os solventes foram removidos no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-50% em ciclo-hexano) para

fornecer o composto do título (38,9 mg, 74%). LCMS (Método B): RT = 1,61 min., *m/z* = 612 [M-buteno+H]+.

[00564] Etapa 3: 5-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (32,9 mg, 0,049 mmol), DCM (1 mL) e TFA (0,25 mL) agitados à temperatura ambiente por 20 minutos para fornecer o composto do título (25,2 mg, 89%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,88 min., *m/z* = 568 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,40-8,34 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,30 (dt, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,68-1,38 (m, 6H), 1,38-1,18 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 1H).

Exemplo 179: 6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona

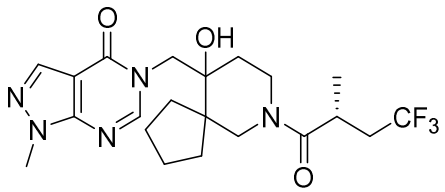


[00565] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução agitada de 6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (30,0 mg, 0,095 mmol) e DIPEA (33 uL, 0,189 mmol) em DCM anidro (0,5 mL), adicionou-se *terc*-butila (R)-4-

(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (42,3 mg, 0,130 mmol) e a solução foi agitada por 6 dias. A mistura foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (aq) (2 mL). A aquosa foi separada e extraída usando DCM (2 x 2 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e os solventes foram removidos no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-15% em EtOAc). O resíduo foi adicionalmente purificado por cromatografia flash (0-15% MeOH em DCM) para fornecer o composto do título (42,3 mg, 74%). LCMS (Método B): RT = 1,26 min., *m/z* = 550 [M-buteno+H]+.

[00566] Etapa 2: 6-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (42,3 mg, 0,070 mmol), DCM (2 mL) e TFA (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 20 minutos para fornecer o composto do título (31,8 mg, 88%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,63 min., *m/z* = 506 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,12-4,04 (m, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,68-1,28 (m, 7H), 1,28-1,14 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 1H).

Exemplo 180: 5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

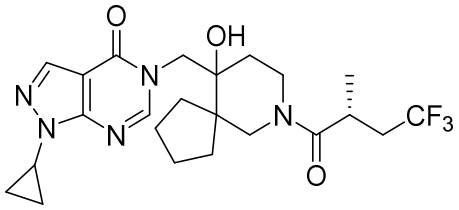


[00567] Etapa 1: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,14 g, 0,9 mmol), Epóxido 2 (0,37 g, 1,4 mmol), carbonato de césio (0,46 g, 1,4 mmol) em DMF (1,5 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,30 g, 77%). LCMS (Método C): RT = 1,31 min., *m/z* = 362 [M-buteno+H]+.

[00568] *Etapa 2: 5-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (100 mg, 0,240 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (70 mg, 92%). LCMS (Método B): RT = 0,52 min., *m/z* = 318 [M+H]+.

[00569] Etapa 3: 5-((10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (22 mg, 69,3 µmol), Ácido 3 (13,0 mg, 83,2 µmol), HATU (34,3 mg, 90,1 µmol) e DIPEA (37 µL, 0,208 mmol) em DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 45 minutos para fornecer o composto do título (18,4 mg, 57%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 1,05 min., *m/z* = 456 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 15,5; 6,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,50 (m, 1H), 3,92 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,75 – 3,46 (m, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,07 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,47 (m, 5H), 1,47 – 1,00 (m, 7H).

Exemplo 181: 1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



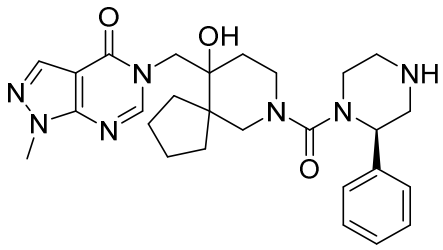
[00570] Etapa 1: *terc*-butila 10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,30 g, 1,7 mmol), Epóxido 2 (0,68 g, 2,6 mmol), carbonato de césio (0,83 g, 2,6 mmol) em DMF (3,0 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,50 g, 66%). LCMS (Método C): RT = 1,46 min., *m/z* = 388 [M-buteno+H]+.

[00571] *Etapa 2: 1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (100 mg, 0,226 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (58 mg, 75%). LCMS (Método B): RT = 0,60 min., *m/z* = 344 [M+H]+.

[00572] Etapa 3: 1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando 1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (21 mg, 61.1 µmol), Ácido 3 (11,5 mg, 73,4 µmol), HATU (30,2 mg, 79,5 µmol) e DIPEA (32 µL, 0,183 mmol) em DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 45 minutos para fornecer

o composto do título (17,4 mg, 58%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 482 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,29 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,73 – 4,49 (m, 1H), 3,86 (tt, J = 7,4; 3,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,47 (m, 3H), 3,37 (ddd, J = 21,2; 14,3; 9,4 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 21,8 Hz, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,08 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,48 (m, 5H), 1,48 – 1,01 (m, 11H).

Exemplo 182: 5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

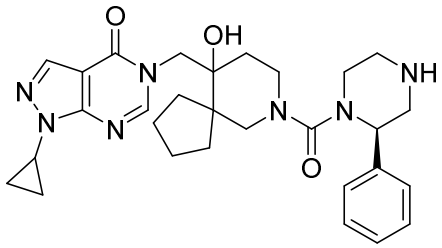


[00573] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (24 mg, 75,1 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (29,5 mg, 90,7 µmol), DIPEA (53 µL, 0,303 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 20 horas para fornecer o composto do título (20 mg, 43%). LCMS (Método B): RT = 1,35 min., *m/z* = 550 [M-buteno+H]+.

[00574] Etapa 2: 5-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 33,0 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1

mL), agitados à temperatura ambiente por 45 minutos para fornecer o composto do título (16,2 mg, 93%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 0,71 min., *m/z* = 506 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,1; 13,8 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 22,5; 5,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 10,8; 5,3 Hz, 1H), 3,27 – 2,85 (m, 7H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,01 (m, 9H). NH sinal não observado.

Exemplo 183: 1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

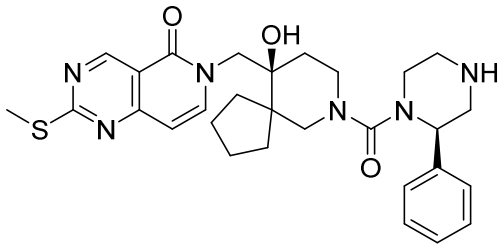


[00575] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (21 mg, 60,8 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (23,7 mg, 70,0 µmol), DIPEA (41 µL, 0,233 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 20 horas para fornecer o composto do título (21 mg, 54%). LCMS (Método B): RT = 1,44 min., *m/z* = 576 [M-buteno+H]+.

[00576] Etapa 2: 1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 31,7 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 45 minutos para fornecer o composto do título (16,5 mg, 96%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 0,77 min., *m/z* = 532 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,8; 13,8 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 23,7; 5,2 Hz, 1H), 3,86 (tt, J = 7,4; 3,8 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,27 – 2,84 (m, 7H), 2,76 (dt, J = 9,6; 5,5 Hz, 2H), 1,87 (dq, J = 13,4; 6,4 Hz, 1H), 1,67 – 1,01 (m, 13H). NH sinal não observado.

Exemplo 184: 6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



[00577] Etapa 1: *terc*-butila (S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,06 g) foi resolvido por cromatografia quiral em fluido supercrítico, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: EtOH/CO2 45:55. O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila (S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (482 mg, 45% de recuperação). Pureza quiral (Método A): RT = 1,66 min., 100% ee. O segundo material eluído forneceu *terc*-butila (R)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-

azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (465 mg, 44% de recuperação). Pureza quiral (Método A): RT = 3,31 min., >99,9% ee.

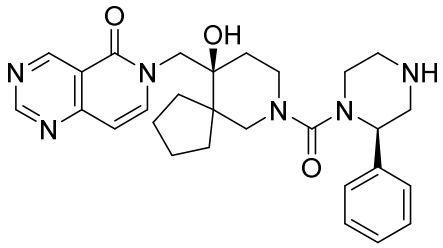
[00578] *Etapa 2: (S)-6-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (230 mg, 0,499 mmol), TFA (3 mL) e DCM (6 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (167 mg, 92%). LCMS (Método A): RT = 0,62 min., *m/z* = 361 [M+H]+.

[00579] Etapa 3: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando (S)-6-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (50 mg, 0,137 mmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (58,6 mg, 0,180 mmol), DIPEA (97 µL, 0,555 mmol) e DCM (1,5 mL), agitados à temperatura ambiente for 7 h para fornecer o composto do título (15 mg, 66%). LCMS (Método B): RT = 1,74 min., *m/z* = 649 [M+H]+; 593 [M-buteno+H]+.

[00580] Etapa 4: 6-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 23,1 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (11,4 mg, 88%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,76 min., *m/z* = 549 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 9,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,15 (m, 6H), 4,65 (s, 1H), 4,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 3,19 (d, J = 13,0 Hz,

2H), 3,03 (td, J = 10,7; 9,4; 5,4 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 26,1; 5,5 Hz, 3H), 2,77 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 17,3; 11,2 Hz, 1H), 1,66 – 1,41 (m, 6H), 1,35 – 1,20 (m, 2H), 1,10 – 1,01 (m, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 185: 6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

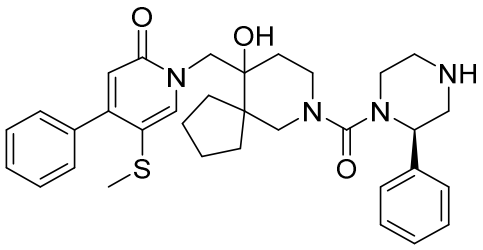


[00581] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução agitada de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (30 mg, 46,2 µmol) e Pd/C 10% (0,5 mg, 4,6 µmol) em THF seco (0,5 mL) a 0 ºC sob nitrogênio, adicionou-se trietilsilano (22 µL, 0,139 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 ºC por 2 horas, a seguir, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 18 horas adicionais. A mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (14 mg, 50%). LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 547 [M-buteno+H]+.

[00582] Etapa 2: 6-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14 mg, 23,2 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 0,5 hora para fornecer o composto do título (10,9 mg, 90%) como um sólido incolor. LCMS (Método B): RT = 0,67 min., *m/z* = 503 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H),

7,34 (dd, J = 8,0; 6,5 Hz, 2H), 7,28 (td, J = 7,4; 6,7; 4,3 Hz, 7H), 7,18 (tdd, J = 8,5; 6,7; 3,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,6; 13,7 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 24,6; 5,3 Hz, 1H), 3,68 – 3,50 (m, 2H), 3,37 – 2,84 (m, 7H (sobrepõe-se com o sinal de HDO)), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 2,58 – 2,30 (br s, 1H (sobrepõe-se com o sinal de DMSO)), 1,86 (dt, J = 13,5; 6,1 Hz, 1H), 1,67 – 1,00 (m, 9H).

Exemplo 186: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00583] *Etapa 1: 5-(Metiltio)-4-fenilpiridin-2-amina:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (3,00 g, 17,2 mmol), ácido fenilborônico (3,14 g, 25,8 mmol), carbonato de sódio (3,64 g, 34,4 mmol) e Pd(dppf)Cl2•DCM (0,707 g, 0,859 mmol) em 1,4-dioxano (26 mL) e água (9 mL), divididos igualmente entre 2 x tubos de micro-ondas de 10-20 mL. A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 3 horas para fornecer o composto do título (2,65 g, 71%). LCMS (Método B): RT = 0,70 min., *m/z* = 217 [M+H]+.

[00584] *Etapa 2: 5-(Metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* A uma solução de 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2-amina (2,6 g, 12,0 mmol) e água (0,24 mL, 13,2 mmol) em DMF (60 mL), adicionou-se nitrito de *terc*-butilaa (2,86 mL, 24,0 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 21 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com DCM (x 3) usando um separador de fases. A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo e* o material bruto foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (820 mg, 31%). LCMS (Método B): RT = 0,92 min., *m/z* = 218 [M+H]+.

[00585] *Etapa 3: terc-butila 10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (0,80 g, 3,68 mmol), Epóxido 2 (1,18 g, 4,42 mmol) e carbonato de césio (2,40 g, 7,36 mmol) em DMF (11 mL) a 80 ºC por 17 horas para fornecer o composto do título (1,26 g, 70%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método B): RT = 1,59 min., *m/z* = 485 [M+H]+; 429 [M-buteno+H]+.

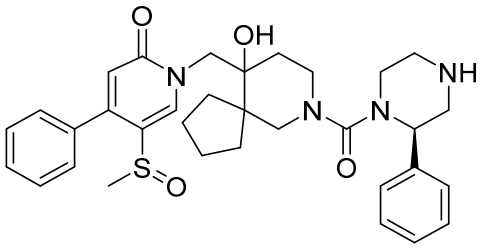
[00586] *Etapa 4: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,25 g, 2,58 mmol), TFA (10 mL) e DCM (20 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (950 mg, 96%). LCMS (Método B): RT = 0,82 min., *m/z* = 385 [M+H]+.

[00587] Etapa 5: *terc-butila* (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,520 mmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (203 mg, 0,624 mmol), DIPEA (363 µL, 2,08 mmol) e DCM (5 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (250 mg, 71%). LCMS (Método B): RT = 1,66 min., *m/z* = 673 [M+H]+; 617 [M-buteno+H]+.

[00588] Etapa 6: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 29,7

µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (14,9 mg, 82%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,90 minutos, *m/z* = 573 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,3 Hz, 5H), 7,31 – 7,16 (m, 5H), 6,34 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 30,1; 13,5 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 20,8; 5,2 Hz, 1H), 3,64 (td, J = 24,8; 23,8; 13,5 Hz, 2H), 3,38 – 2,85 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,77 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85 (dt, J = 13,3; 7,7 Hz, 1H), 1,66 – 1,39 (m, 6H), 1,35 – 1,03 (m, 3H). NH sinal não observado.

Exemplo 187: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

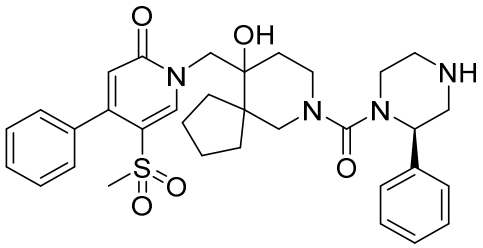


[00589] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfinil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução agitada de *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (30 mg, 44,6 µmol) em DCM (2 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se mCPBA (<77% puro) (12 mg, 53,5 µmol). A reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas antes de purificada diretamente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (20 mg, 65%). LCMS (Método B): RT = 1,41 min., *m/z* = 689 [M+H]+; 633 [M-buteno+H]+.

[00590] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfinil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-

azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 29,0 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (16,1 mg, 93%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,73 min (solvente dianteiro), *m/z* = 589 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,18 (m, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 5H), 7,33 – 7,25 (m, 4H), 7,19 (dtt, J = 6,6; 4,6; 2,5 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,89 – 4,84 (m, 1H), 4,75 (ddd, J = 28,3; 21,3; 13,5 Hz, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 3,75 – 3,52 (m, 2H), 3,40 – 2,86 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,78 (q, J = 5,2, 4,6 Hz, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 3H (sinal obscurecido por satélite de DMSO)), 1,93 – 1,80 (m, 1H), 1,70 – 1,17 (m, 8H), 1,16 – 1,03 (m, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 188: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

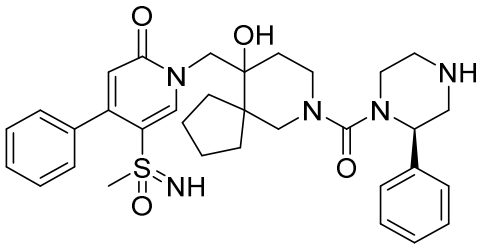


[00591] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução agitada de *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (30 mg, 44,6 µmol) em DCM (2 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se mCPBA (<77% puro) (24 mg, 0,107 mmol). A reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas antes de purificada diretamente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (20 mg, 63%). LCMS (Método B): RT = 1,50 min., *m/z* = 649 [M-buteno+H]+.

[00592] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:

Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 28,4 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (17,7 mg, quantitativo) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,77 min., *m/z* = 605 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 5H), 7,32 – 7,25 (m, 4H), 7,19 (ddt, J = 8,6; 6,1; 2,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 20,6; 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 23,5; 5,2 Hz, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 2H), 3,40 – 2,86 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,67 – 1,19 (m, 8H), 1,10 (ddt, J = 27,5; 13,7; 6,1 Hz, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 189: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

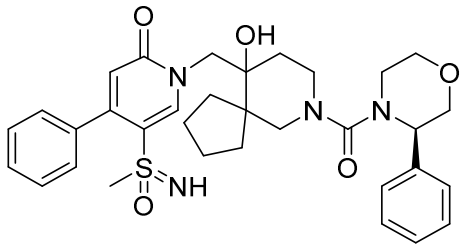


[00593] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(S-metilsulfonimidoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma solução de *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (40 mg, 59,4 µmol), (diacetoxi-iodo)benzeno (47,9 mg, 0,149 mmol) e carbamato de amônio (9,3 mg, 0,119 mmol) em MeOH (0,25 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1,75 hora antes de purificada diretamente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (20 mg, 47%). LCMS (Método B): RT = 1,34 min., *m/z* = 704 [M+H]+;

648 [M-buteno+H]+.

[00594] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(S-metilsulfonimidoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 28,4 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (17,5 mg, 94%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,66 min., *m/z* = 604 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,50 (m, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,33 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (tq, J = 6,1; 2,9; 2,5 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 4,7; 1,9 Hz, 1H), 4,90 – 4,85 (m, 1H), 4,73 (td, J = 17,6; 15,4; 7,7 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 27,7; 5,0 Hz, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 3,41 – 2,87 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,70 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,87 (dd, J = 20,0; 13,0 Hz, 1H), 1,67 – 1,17 (m, 8H), 1,17 – 1,02 (m, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 190: 1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

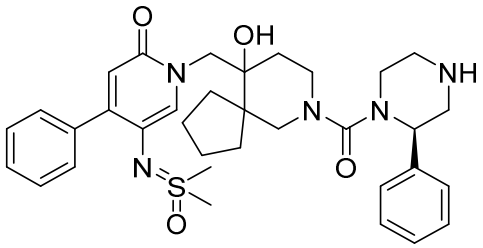


[00595] Etapa 1: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,130 mmol), cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (35,2 mg, 0,156 mol) e DIPEA (91 µL, 0,520 mmol) em DCM (1,5 mL), agitados à

temperatura ambiente por 17 horas para fornecer o composto do título (50 mg, 67%). LCMS (Método B): RT = 1,46 min., *m/z* = 574 [M+H]+.

[00596] Etapa 2: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Uma solução de 1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (35 mg, 61,0 µmol), (diacetoxi-iodo)benzeno (49,1 mg, 0,153 mmol) e carbamato de amônio (9,5 mg, 0,122 mmol) em MeOH (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos antes de purificada diretamente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (10,2 mg, 27%). LCMS (Método B): RT = 1,11 min., *m/z* = 605 [M+H]+. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,50 (dd, J = 6,0; 3,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,24 (tt, J = 6,1; 2,4 Hz, 1H), 6,24 – 6,17 (m, 1H), 4,94 – 4,87 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 24,3; 15,3 Hz, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,06 (d, J = 50,8 Hz, 1H), 3,81 – 3,52 (m, 6H), 3,47 – 2,96 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 2,70 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 1,87 (dd, J = 18,5; 8,3 Hz, 1H), 1,70 – 1,03 (m, 9H).

Exemplo 191: 5-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

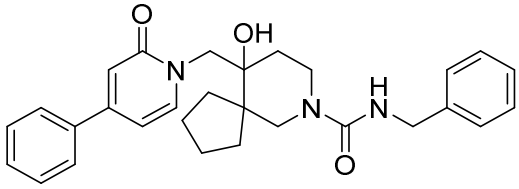


[00597] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(10-((5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,0466 mmol), *terc*-butila (R)-4-

(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (22,7 mg, 0,0698 mmol), DIPEA (24.4 µL, 0,140 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (17,4 mg, 52%). LCMS (Método A): RT = 1,47 min., *m/z* = 718 [M+H]+.

[00598] Etapa 2: 5-((Dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(10-((5-((dimetil(oxo)-λ6-sulfaneilideno)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (17,4 mg, 24,2 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (5,1 mg, 34%) como um sólido amarelo claro após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,78 min., *m/z* = 618 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,46-7,12 (m, 9H), 6,39-6,34 (m, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,68-4,37 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,73 (br t, 1H), 3,63-2,98 (m, 11H, sobrepondo-se com o pico de HDO), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,89 (br t, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,97-0,66 (m, 11H).

Exemplo 192: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00599] *Etapa 1: terc*-butila *10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 4-cloropiridin-2(1*H*)-ona (648 mg, 5,00 mmol), Epóxido 2 (1,34 g, 5,00 mmol) e carbonato de césio (1,79 g, 5,50 mmol) em DMF (25 mL) a 80 ºC por 19 horas e 20 minutos para fornecer o composto do título (1,18 g, 59%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 1,49

min., *m/z* = 397, 399 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,3; 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,26 – 3,09 (m, 3H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,45 – 1,23 (m, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 2H).

[00600] *Etapa 2: terc*-butila *10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (155 mg, 0,390 mmol), ácido fenilborônico (71,4 mg, 0,586 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (16,5 mg, 0,0195 mmol) e carbonato de sódio (82,8 mg, 0,781 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (0,5 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 130 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (135 mg, 78%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,65 min., *m/z* = 439 [M+H]+.

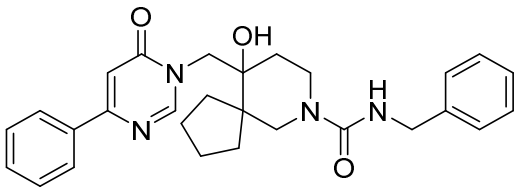
[00601] *Etapa 3: 1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (135 mg, 0,307 mmol) em TFA (1 mL) e DCM (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (98 mg, 94%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,77 min., *m/z* = 339 [M+H]+.

[00602] *Etapa 4: 4-Nitrofenil 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* 4-Nitrofenil cloroformato (175 mg, 0,869 mmol) foi adicionado em uma porção a uma

solução de 1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (98 mg, 0,290 mmol) e piridina (70 µL, 0,869 mmol) em DCM (3 mL) à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (127 mg, 87%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,61 min., *m/z* = 504 [M+H]+.

[00603] *Etapa 5: N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 10, usando 4-nitrofenil 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (20 mg, 0,0348 mmol) e benzilamina (19 µL, 0,174 mmol) em DMA (0,35 mL) por 18 horas para fornecer o composto do título (13,5 mg, 80%) como um sólido amarelo muito claro após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 472 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,2; 2,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,45 – 1,36 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 193: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00604] *Etapa 1: terc-butila 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-cloropirimidin-4(3*H*)-ona (8,88 g, 68,0 mmol), Epóxido 2 (18,2 g, 68,0 mmol) e *terc*-butóxido de potássio

(8,40 g, 74,8 mmol) em NMP (68 mL) a 110 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (4.44 g, 16%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,41 min., *m/z* = 342, 344 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,33 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,26 – 3,09 (m, 3H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,68 – 1,50 (m, 5H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 2H).

[00605] *Etapa 2: terc-butila 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (94 mg, 0,236 mmol), ácido fenilborônico (43,2 mg, 0,354 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (10 mg, 0,0118 mmol) e carbonato de sódio (50,1 mg, 0,473 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (0,5 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 130 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (48,2 mg, 46%) como um sólido amarelo. LCMS (Método A): RT = 1,61 min., *m/z* = 440 [M+H]+.

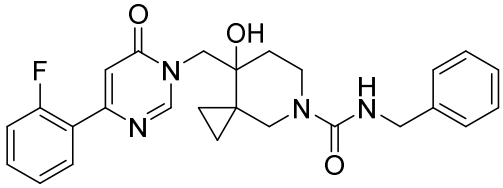
[00606] *Etapa 3: 3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (48 mg, 0,109 mmol) em TFA (1 mL) e DCM (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (33 mg, 89%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,77 min., *m/z* = 340 [M+H]+.

[00607] *Etapa 4: 4-Nitrofenil 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* 4-Nitrofenil

cloroformato (58,8 mg, 0,292 mmol) foi adicionado em uma porção a uma suspensão de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (33 mg, 0,0972 mmol) e piridina (24 µL, 0,292 mmol) em DCM (1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (21 mg, 42%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,57 min., *m/z* = 505 [M+H]+.

[00608] *Etapa 5: N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 10, usando 4-nitrofenil 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (21 mg, 0,0416 mmol) e benzilamina (23 µL, 0,208 mmol) em DMA (0,42 mL) por 18 horas para fornecer o composto do título (7 mg, 33%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,30 min., *m/z* = 473 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 4H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,25 – 1,16 (m, 2H).

Exemplo 194: *N*-Benzil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxamida



[00609] *Etapa 1: 4-(2-Fluorofenil)-6-metoxipirimidina:* 4,6-Dicloropirimidina (5 g, 33,6 mmol) e ácido (2-fluorofenil)borônico (4,70 g, 33,6 mmol) foram suspensos em uma mistura de tolueno (100 mL) e MeOH

(50 mL). Adicionou-se carbonato de potássio (4,64, 33,6 mmol) e a mistura foi desgaseificada (borbulhamento com N2). Adicionou-se Pd(PPh3)4 (0,97 g, 0,84 mmol) e a mistura foi aquecida a 90 ºC por 3 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo was diluído com água e extraído (EtOAc x 2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO4) e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (GraceResolv 80 g, 0-20% EtOAc em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (aproximadamente 5,5 g) contaminado com 4-cloro-6-(2-fluorofenil)pirimidina (aproximadamente 0,5 g) e 4,6-bis(2-fluorofenil)pirimidina (aproximadamente 1,5 g). O produto foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método B): RT = 1,29 min., *m/z* = 205 [M+H]+.

[00610] *Etapa 2: 6-(2-Fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona:* O material bruto de 4-(2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina da Etapa 1 (massa total: 7,5 g) foi suspenso em ácido clorídrico diluído (2 M em água, 30 mL, 60 mmol) e 1,4-dioxano (10 mL). A reação foi aquecida a 110 ºC por 5 horas. A mistura foi resfriada e basificada com hidróxido de sódio (aq). A mistura foi extraída com Et2O (x 2) e os extratos orgânicos foram descartados. A camada aquosa foi acidificada com HCl (aq) e o precipitado branco resultande foi coletado por filtração para fornecer o composto do título (3,99 g, 62% para as duas etapas). LCMS (Método B): RT = 0,70 min., *m/z* = 191 [M+H]+.

[00611] *Etapa 3: terc-butila 1-oxa-8-azadispiro[2.0,24.43]decano-8-carboxilato:* A uma solução agitada de iodeto de trimetilsulfônio (919 mg, 4,51 mmol) em DMSO seco (5,0 mL) a 0 ºC, adicionou-se hidreto de sódio (180 mg, 4,51 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, adicionou-se uma solução de *terc*-butila 8-oxo-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxilato (406 mg, 1,80 mmol) [disponível comercialmente] em DMSO (2,5 mL) e a mistura de reação foi aquecida até 50 ºC. Depois de 16 horas adicionais, a mistura foi resfriada até a temperatura

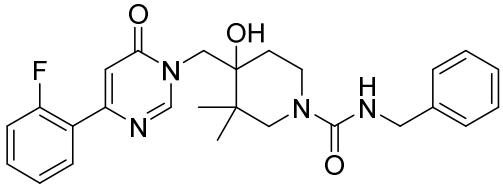
ambiente e resfriada bruscamente com água antes de ser extraída em éter dietílico (x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (MgSO4), os solventes foram removidos *in vacuo*, e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-40% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (209 mg, 48%) como um óleo incolor. LCMS (Método B): RT = 0,89 min., *m/z* = 140 [M-Boc+H]+.

[00612] *Etapa 4: terc-butila 8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxilato:* Uma solução agitada de 6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona (150 mg, 0,789 mmol), *terc*-butila 1-oxa-8-azadispiro[2.0,24.43]decano-8-carboxilato (208 mg, 0,868 mmol) e carbonato de césio (642 mg, 1,97 mmol) em DMF (4,0 mL) foi aquecida até 80 ºC. Depois de 2 dias, a mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc (x 2). A fase orgânica combinada foi lavada com água (x 2) e salmoura, seca (MgSO4), e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo restante foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (229 mg, 68%) como um sólido branco. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 374 [M-buteno+H]+.

[00613] *Etapa 5: 6-(2-Fluorofenil)-3-((8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxilato (245 mg, 0,570 mmol) em uma solução de HCl 4M em 1,4-dioxano) (2 mL, 65,8 mmol) foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 16 horas, a mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi carregado em um cartucho SCX-2 pré-equilibrated, lavado com MeOH e eluído usando uma solução de NH3 7M em MeOH. As frações amoniacais foram concentradas até a secura para fornecer o composto do título bruto (212 mg, >100% de rendimento) como um pó amarelo claro. LCMS (Método B): RT = 0,606 min., *m/z* = 330 [M+H]+.

[00614] *Etapa 6: N-Benzil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxamida:* Isocianato de benzila (0,015 mL, 0,121 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 6-(2-fluorofenil)-3-((8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (20,0 mg, 0,0607 mmol) em DCM (1,4 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi carregada diretamente em uma coluna e purificada por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e liofilizada para fornecer o composto do título (7,8 mg, 28%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,21 min., *m/z* = 463 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,41 (s, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,41-7,15 (m, 7H), 6,98 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,39-3,19 (m, 3H, sobreposto a HDO), 1,51-1,40 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 1H), 0,60-0,51 (m, 1H), 0,33-0,19 (m, 2H).

Exemplo 195: *N*-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxamida



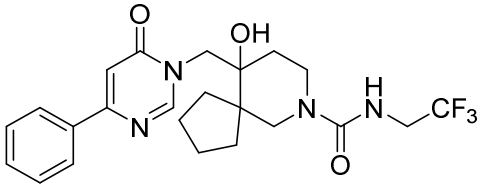
[00615] *Etapa 1: terc-butila 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona (1.5 g, 7,89 mmol), Epóxido 1 (2,72 g, 7,89 mmol) e carbonato de césio (3,08 g, 9,47 mmol) em DMF (20 mL). O material bruto foi suspenso em éter dietílico e o sólido resultante coletado por filtração para fornecer o composto do título (1,8 g, 53%). LCMS (Método B): RT = 1,39 min., *m/z* = 432 [M+H]+.

[00616] *Etapa 2: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento

geral 3, usando *terc*-butila 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (1,4 g, 3,24 mmol), DCM (10 mL) e TFA (3 mL, 39 mmol) para fornecer o composto do título (920 mg, 86%). LCMS (Método B): RT = 0,65 min., *m/z* = 332 [M+H]+.

[00617] *Etapa 3: N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxamida:* Isocianato de benzila (0,015 mL, 0,121 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 6-(2-fluorofenil)-3-[(4-hidroxi-3,3-dimetil-4-piperidyl)metil]pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,0604 mmol) em DCM (1,4 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi carregada diretamente em uma coluna e purificada por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) e liofilizada para fornecer o composto do título (19,8 mg, 70%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,23 min., *m/z* = 465 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,44 (s, 1H), 8,03 (dt, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,40-7,16 (m, 7H), 6,94 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,07-2,94 (m, 2H), 1,62 (ddd, 1H), 1,14 (dt, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

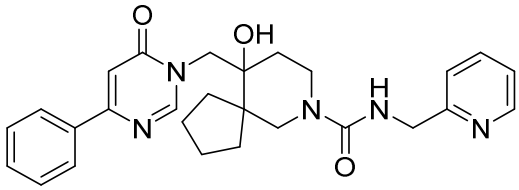
Exemplo 196: 10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00618] Uma suspensão de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e isocianato de 2,2,2-trifluoroetila (8,3 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,45 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (19,8 mg, 92%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,16 min., *m/z* = 465 [M+H]+. RMN

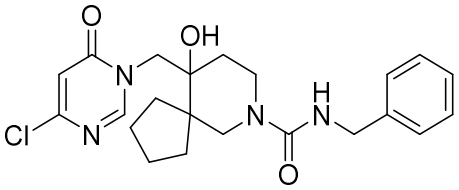
1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,85 – 3,76 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 4H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 2H), 1,25 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 197: 10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00619] Preparado de acordo com o Procedimento geral 10, usando 4-nitrofenil 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (15 mg, 0,0297 mmol) e 2-(aminometil)piridina (15 µL, 0,149 mmol) em DMA (0,6 mL) por 3 dias para fornecer o composto do título (2,8 mg, 18%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,82 min., *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,53 – 8,41 (m, 2H), 8,13 – 8,04 (m, 2H), 7,74 (td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,77 – 1,59 (m, 4H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

Exemplo 198: *N*-Benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

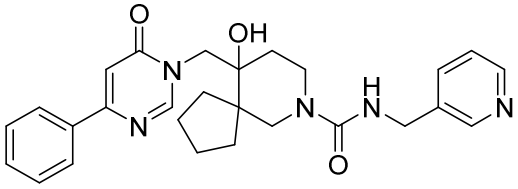


[00620] *Etapa 1: Cloridrato de 6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona:* A uma solução de *terc*-

butila 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (276 mg, 0,694 mmol) em 1,4-dioxano (3,5 mL), adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,486 mL, 14,0 mmol) e a solução resultante foi agitada a 50 ºC por 2 horas. A suspensão resultante foi diluída com DCM (5 mL) e o precipitado isolado por filtração. O precipitado foi lavado com DCM (3 x 2 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 C para fornecer o composto do título (227 mg, 97%) como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 0,29 min., *m/z* = 298, 300 [M-Cl]+.

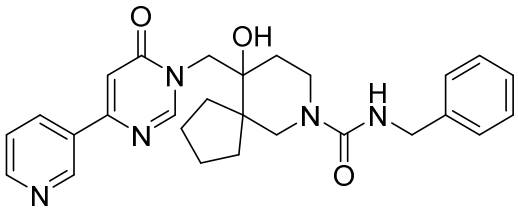
[00621] *Etapa 2: N-Benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida:* A uma suspensão de cloridrato de 6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,299 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se DIPEA (52 µL, 0,299 mmol). Após agitação por 5 minutos, adicionou-se isocianato de benzila (55 µL, 0,449 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 1 hora adicional antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases, as fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (116 mg, 87%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método B): RT = 1,08 min., *m/z* = 431, 433 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,34 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 4H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,22 – 1,10 (m, 2H).

Exemplo 199: 10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00622] Preparado de acordo com o Procedimento geral 10, usando 4-nitrofenil 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (15 mg, 0,0297 mmol) e 3-(aminometil)piridina (15 µL, 0,149 mmol) em DMA (0,6 mL) por 3 dias para fornecer o composto do título (6,6 mg, 44%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,78 min., *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,49 – 8,44 (m, 2H), 8,43 – 8,39 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 3H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 1,23 – 1,13 (m, 2H).

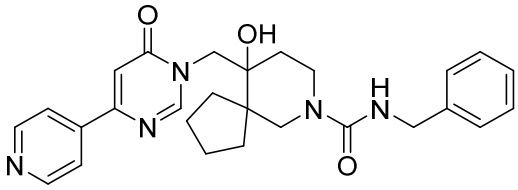
Exemplo 200: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00623] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), ácido piridin-3-ilborônico (8,6 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) e carbonato de sódio (11,1 mg, 0,104 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (15 mg, 85%) como um sólido bege claro após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,90 minutos, *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,27 – 9,21 (m, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,4 Hz,

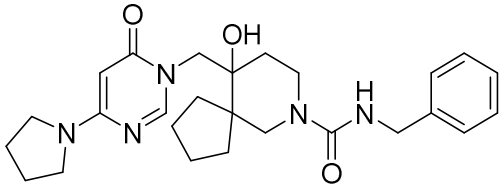
1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (dt, *J* = 8,1; 2,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 4H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 2H), 1,23 – 1,15 (m, 2H).

Exemplo 201: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



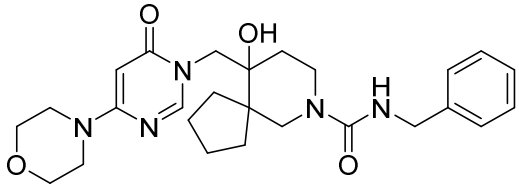
[00624] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), ácido piridin-4-ilborônico hidratado (9,8 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) e carbonato de sódio (11,1 mg, 0,104 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (15,6 mg, 88%) como um sólido bege claro após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,85 min., *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,75 – 8,68 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,97 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 202: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00625] Uma solução de *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol) e pirrolidina (29 µL, 0,348 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 150 ºC por 30 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (7,8 mg, 46%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,09 min., *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,12 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,11 (m, 7H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,96 – 1,78 (m, 5H), 1,68 – 1,56 (m, 4H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,41 – 1,26 (m, 2H), 1,20 – 1,08 (m, 2H).

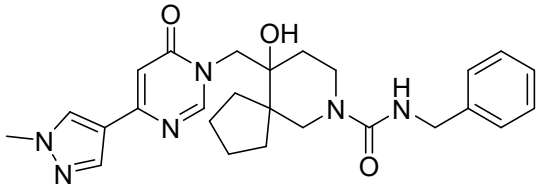
Exemplo 203: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((4-morfolino-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00626] Uma solução de *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol) e morfolina (35 µL, 0,348 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (13,3 mg, 76%) como um sólido incolor após a

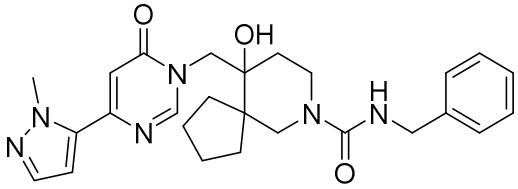
liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,00 min., *m/z* = 482 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,15 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,56 – 3,41 (m, 6H), 3,28 – 3,12 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,67 – 1,56 (m, 4H), 1,54 – 1,46 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 1,35 – 1,28 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 2H).

Exemplo 204: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



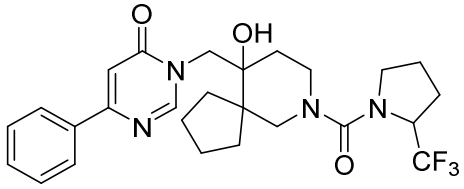
[00627] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (14,5 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) e carbonato de sódio (11,1 mg, 0,104 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 1 hora para fornecer o composto do título (12,5 mg, 72%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,97 min., *m/z* = 477 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,56 – 3,51 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 3H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 4H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 2H).

Exemplo 205: *N*-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00628] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *N*-benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (14,5 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) e carbonato de sódio (11,1 mg, 0,104 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL) sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (10,9 mg, 62%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,03 min., *m/z* = 477 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 4H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,32 (m, 2H), 1,26 – 1,15 (m, 2H).

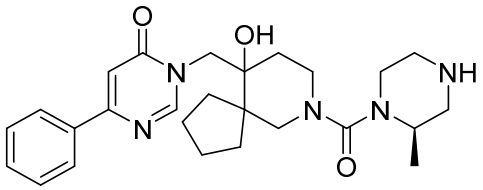
Exemplo 206: 3-((10-Hidroxi-7-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00629] A mistura 2-(trifluorometil)pirrolidina (6,2 mg, 0,0442 mmol), trifosgênio (4,4 mg, 0,0147 mmol) e DIPEA (21 µL, 0,118 mmol) em DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos antes de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (10 mg, 0,0295 mmol) ser adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas, depois adicionou-se NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura

resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-15% em EtOAc) para fornecer o composto do título (11 mg, 72%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,47 min., *m/z* = 505 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 2H), 7,60 – 7,39 (m, 3H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 2H), 4,73 (d, J = 13,7 Hz, 0,5H), 4,50 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,42 – 3,20 (m, 3,5H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 3,14 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 0,5H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,02 – 1,31 (m, 11H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

Exemplo 207: 3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00630] *Etapa 1: 10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil chloride:* A uma mistura de 3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (130 mg, 0,383 mmol) e piridina (37 µL, 0,460 mmol) em DCM (3,8 mL) a 0 C, adicionou-se trifosgênio (45,5 mg, 0,153 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e 45 minutos, depois adicionou-se DIPEA (134 µL, 0,766 mmol) e a reação foi agitada por 25 minutos adicionais. A mistura de reação foi resfriada até 0 ºC antes que DIPEA (134 µL, 0,766 mmol) e trifosgênio (45,5 mg, 0,153 mmol) fossem adicionados e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 1 hora e 35 minutos antes que DIPEA (134 µL, 0,766 mmol) e trifosgênio (45,5 mg, 0,153 mmol) fossem adicionados e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 45 minutos antes que DIPEA (134 µL, 0,766 mmol) e trifosgênio (45,5 mg, 0,153 mmol) fossem

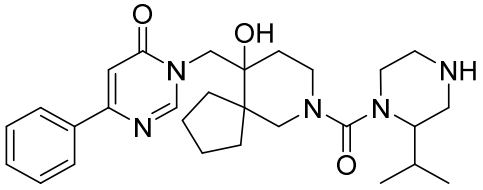
adicionados e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com HCl(aq) 1 M (50 mL) e a mistura resultante extraída com DCM (3 x 20 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; a seguir, limpo com jato de MeOH 30% em DCM; as frações mistas voltaram a ser purificadas, EtOAc 0-100% em DCM) para fornecer o composto do título (120 mg, 77%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,46 min., *m/z* = 402, 404 [M+H]+.

[00631] Etapa 2: *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato: Uma mistura de cloreto de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), *terc*-butila (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (7,5 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DCM (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e 30 minutos antes que *terc*-butila (R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (7,5 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) fossem adicionados. A reação foi agitada por 18 horas e 45 minutos adicioinais antes de DMF (0,5 mL) ser adicionado e a reação foi agitada por 23 horas adicionais. A mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (10,2 mg, 72%) como um vidro incolor. LCMS (Método A): RT = 1,55 min., *m/z* = 566 [M+H]+.

[00632] Etapa 3: 3-((10-Hidroxi-7-((R)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-

7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (10,2 mg, 0,0180 mmol) em TFA (0,2 mL) e DCM (0,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0-30% MeOH em DCM) para fornecer o composto do título (8,3 mg, 96%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,72 min., *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 0,5H), 4,80 (s, 0,5H), 4,63 (d, J = 13,7 Hz, 0,5H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,64 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,60 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,42 – 2,91 (m, 6H (sinais sobrepõem-se a HDO)), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,74 – 1,50 (m, 5H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 1,27 – 1,17 (m, 2H), 1,12 (d, J = 7,3 Hz, 1,5H), 1,11 (d, J = 7.3 Hz, 1.5H). NH não visível.

Exemplo 208: 3-((10-Hidroxi-7-(2-isopropilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

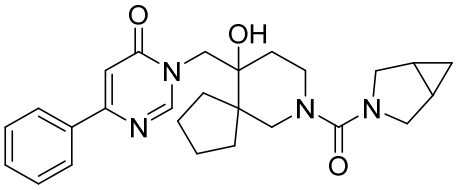


[00633] Etapa 1: *terc*-butila 4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato: Uma mistura de cloreto de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), *terc*-butila 3-isopropilpiperazina-1-carboxilato (8,5 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 μL, 0,0746 mmol) em DCM (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e 30 miutos antes que *terc*-butila 3-

isopropilpiperazina-1-carboxilato (8,5 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) fossem adicionados. A reação foi agitada por 18 horas e 45 minutos adicionais antes de DMF (0,5 mL) ser adicionado e a reação foi agitada por 6 dias adicionais. A mistura de reação foi diluída com NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura resultante extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (7,7 mg, 52%) como vidro incolor. LCMS (Método A): RT = 1,70 min., *m/z* = 594 [M+H]+.

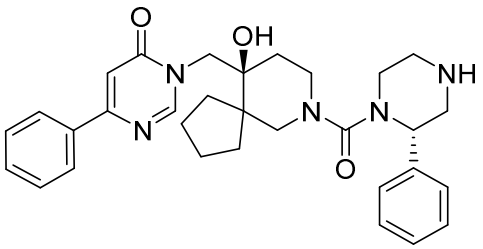
[00634] Etapa 2: 3-((10-Hidroxi-7-(2-isopropilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Uma solução de *terc*-butila 4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-isopropilpiperazina-1-carboxilato (7,7 mg, 0,0130 mmol) em TFA (0,2 mL) e DCM (0,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (50 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (0-30% MeOH em DCM) para fornecer o composto do título (4,7 mg, 71%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,81 min., *m/z* = 494 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,56 – 7,40 (m, 3H), 6,97 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,81 (s, 0,5H), 4,77 (s, 0,5H), 4,68 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,66 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,57 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,40 – 2,30 (m, 11H (sinais sobrepõem-se com HDO e DMSO)), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,77 – 1,42 (m, 7H), 1,37 – 1,11 (m, 3H), 0,89 – 0,82 (m, 3H), 0,80 – 0,69 (m, 3H). NH não visível.

Exemplo 209: 3-((7-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00635] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil chloride (10 mg, 0,0249 mmol), cloridrato de 3-azabiciclo[3.1.0]hexano (8,9 mg, 0,0746 mmol) e DIPEA (26 µL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 17 horas para fornecer o composto do título (6,3 mg, 55%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 449 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,36 – 3,30 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 5H), 1,46 – 1,32 (m, 4H), 1,26 – 1,14 (m, 2H), 0,56 – 0,48 (m, 1H), -0,09 – -0,17 (m, 1H).

Exemplo 210: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00636] *Etapa 1: terc-butila (S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: terc*-butila 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (8,26 g) foi resolvido por HPLC quiral, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Lux C4 (30 mm x 250 mm, 5 µm)

com condições isocráticas do solvente: MeOH. O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (3,67 g, 44% de recuperação) como um sólido esbranquiçado. Pureza quiral (Método B): RT = 2,72 min., 99,1% ee. O segundo material eluído forneceu *terc*-butila (*R*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (3,38 g, 41% de recuperação) como um sólido esbranquiçado. Pureza quiral (Método B): RT = 3,68 min., 99,3% ee.

[00637] *Etapa 2: terc-butila (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Uma suspensão de *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (200 mg, 0,503 mmol), ácido fenilborônico (123 mg, 1,01 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (21,3 mg, 0,0251 mmol) e carbonato de sódio (160 mg, 1,51 mmol) em 1,4-dioxano (3,6 mL) e água (1,2 mL), em um tubo fechado de micro-ondas de 2-5 mL, foi purgada de O2 pelo esvaziamento e preenchimento do recipiente com N2 por meio de uma agulha através do septo. A mistura de reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (75 mL) e a suspensão resultante agitada vigorosamente por 10 minutos ante que os sólidos fossem isolados por filtração. Os sólidos foram lavados com água (3 x 25 mL) antes de secarem em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (230 mg, >100%) como um sólido marrom. O material bruto foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,62 min., *m/z* = 440 [M+H]+.

[00638] *Etapa 3: (S)-3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (230 mg, 0,523 mmol) em TFA (2,5 mL) e DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação

fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 5 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (100 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (60 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e secos em um forno a vácuo at 50 °C para fornecer o composto do título (163 mg, 91%) como um sólido bege. LCMS (Método A): RT = 0,86 min., *m/z* = 340 [M+H]+.

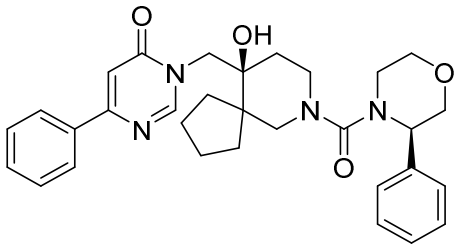
[00639] *Etapa 4: Cloreto de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila:* A uma solução de trifosgênio (52,5 mg, 0,177 mmol) em DCM (5,9 mL) a 0 ºC sob N2, adicionou-se piridina (0,119 mL, 1,47 mmol). Após agitação por 25 minutos a 0 ºC, adicionou-se (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (100 mg, 0,295 mmol) e a reação foi agitada a 0 ºC por45 minutos adicionais antes de HCl(aq) 0,1 M (40 mL) ser adicionado. Após aquecimento até a temperatura ambiente, a mistura foi extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases, concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em DCM) para fornecer o composto do título (97 mg, 81%) como um sólido da cor de pêssego. LCMS (Método A): RT = 1,47 min., *m/z* = 402, 404 [M+H]+.

[00640] Etapa 5: *terc*-butila (S)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (20 mg, 0,0498 mmol), *terc*-butila (S)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (19,6 mg, 0,0746 mmol) [disponível comercialmente] e DIPEA (26 µL, 0,149 mmol) em DMF (1,0 mL), exceto que, depois de 24 horas, a temperatura foi aumentada para 50 ºC e a mistura de reação foi deixada agitar por 24 horas adicionais e completar a reação, para

fornecer o composto do título (16,8 mg, 48%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,72 min., *m/z* = 628 [M+H]+.

[00641] Etapa 6: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((S)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (S)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (13,6 mg, 0,0217 mmol), DCM (0,5 mL) e TFA (0,5 mL) para fornecer o composto do título (7,9 mg, 69%). LCMS (Método A): RT = 0,97 min., *m/z* = 528 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 7,38 – 7,11 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 3,67 – 3,50 (m, 2H), 3,44 – 2,75 (m, 9H, sobrepondo-se com o pico de HDO), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 0,67 (m, 10H).

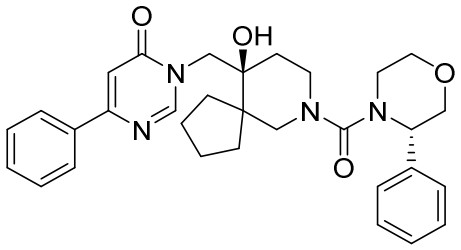
Exemplo 211: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00642] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (20 mg, 0,0498 mmol), (*R*)-3-fenilmorfolina (12,2 mg, 0,0746 mmol) e DIPEA (26 µL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 24 horas para fornecer o composto do título (13,6 mg, 51%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,44 min., *m/z* = 529 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,38 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,79 – 3,55 (m, 6H), 3,26 – 3,17 (m, 2H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m,

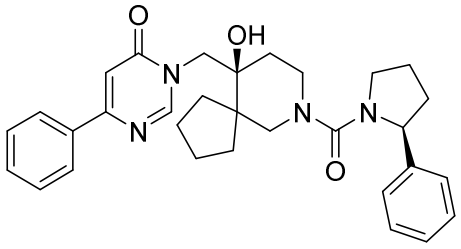
2H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,67 – 1,40 (m, 6H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,12 – 1,05 (m, 1H).

Exemplo 212: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00643] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (20 mg, 0,0498 mmol), (*S*)-3-fenilmorfolina (12,2 mg, 0,0746 mmol) e DIPEA (26 µL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 24 horas para fornecer o composto do título (20,3 mg, 76%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,44 min., *m/z* = 529 [M+H]+. MN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 4H), 3,63 – 3,50 (m, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,66 – 1,44 (m, 5H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m, 2H), 1,14 – 1,05 (m, 1H).

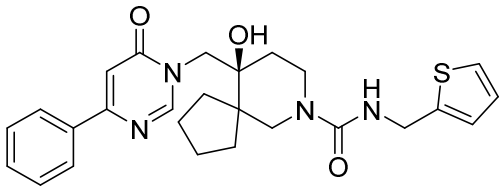
Exemplo 213: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00644] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), (*S*)-2-fenilpirrolidina

(5,5 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 1 hora e 45 minutos para fornecer o composto do título (7,7 mg, 59%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,58 min., *m/z* = 513 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,45 (s, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 3,54 (dt, *J* = 13,3; 4,8 Hz, 1H), 3,41 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,97 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,66 – 1,41 (m, 7H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 1,19 – 1,09 (m, 2H).

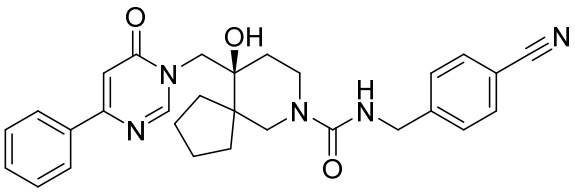
Exemplo 214: (*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00645] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), 2-tiofenometilamina (4,2 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 90 minutos para fornecer o composto do título (11,1 mg, 89%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,28 min., *m/z* = 479 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 5,0; 1,3 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,49 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 2H).

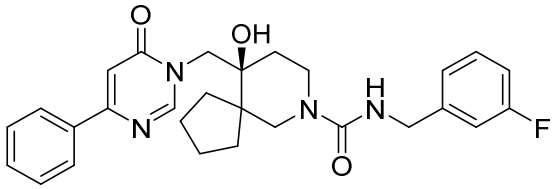
Exemplo 215: (*S*)-*N*-(4-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-

1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00646] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (8 mg, 0,0199 mmol), cloridrato de 4-(aminometil)benzonitrila (5 mg, 0,0299 mmol) e DIPEA (10 µL, 0,0597 mmol) em DMF (0,5 mL) por 80 minutos para fornecer o composto do título (6,5 mg, 62%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,25 min., *m/z* = 498 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,05 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 3H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

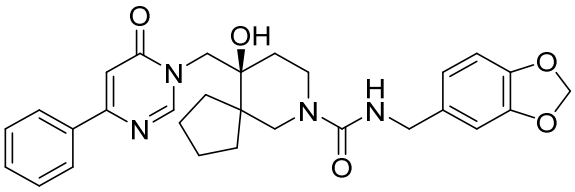
Exemplo 216: (*S*)-*N*-(3-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00647] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), 3-fluorobenzilamina (4,7 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 85 minutos para fornecer o composto do título (7,1 mg, 57%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 491 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H),

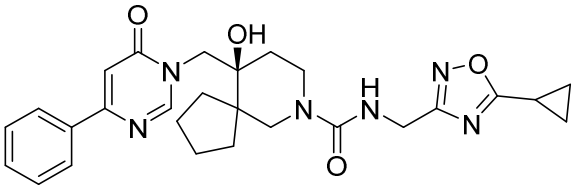
7,06 – 6,99 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 3H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 217: (*S*)-*N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00648] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), piperonilamina (5,6 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 80 minutos para fornecer o composto do título (9,3 mg, 71%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,28 min., *m/z* = 517 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8.46 (s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,56 – 7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 3H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,45 – 1,31 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

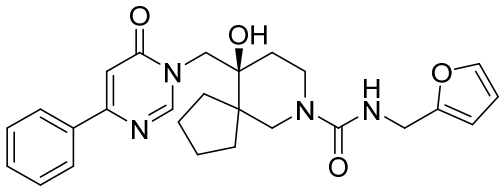
Exemplo 218: (*S*)-*N*-((5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00649] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-

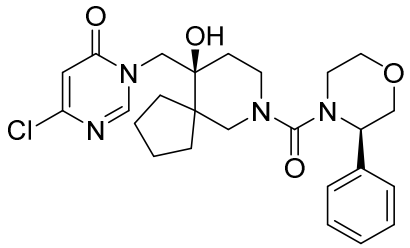
azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (8 mg, 0,0199 mmol), cloridrato de (5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanamina (5,2 mg, 0,0299 mmol) e DIPEA (10 µL, 0,0597 mmol) em DMF (0,5 mL) por 80 minutos para fornecer o composto do título (3,8 mg, 37%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 505 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 3H), 2,29 (tt, *J* = 8,5; 4,7 Hz, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 4H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 1H), 1,23 – 1,14 (m, 4H), 1,09 – 1,03 (m, 2H).

Exemplo 219: (*S*)-*N*-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00650] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), furfurilamina (3,6 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 70 minutos para fornecer o composto do título (11,6 mg, 99%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,21 min., *m/z* = 463 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 1,6; 0,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 3,2; 1,8 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 3,0; 0,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,71 – 1,56 (m, 4H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

Exemplo 220: 6-Cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

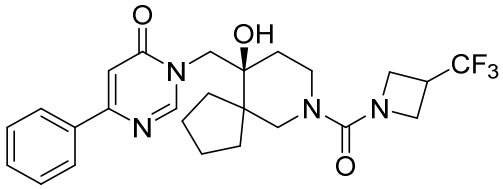


[00651] *Etapa 1: Cloridrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona:* A uma solução de *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (100 mg, 0,251 mmol) em 1,4-dioxano (2,5 mL), adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (1,25 mL, 5 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas antes de DCM (2,5 mL) ser adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 18 horasoras adicionais. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (84 mg, quantitativo) como um sólido cristalino esbranquiçado. Esse material foi usado in na etapa subsequente sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,33 min., *m/z* = 298, 300 [M-Cl]+.

[00652] *Etapa 2: Cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila:* Uma solução de trifosgênio (56,4 mg, 0,190 mmol) em DCM (1,9 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de (*R*)-3-fenilmorfolina (62 mg, 0,380 mmol) e piridina (46 µL, 0,570 mmol) em DCM (1,9 mL) a 0 ºC. A solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos antes de HCl(aq) 1 M (15 mL) ser adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL), usando um separador de fases, antes que as fases orgânicas combinadas fossem concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (85 mg, 99%) como um óleo amarelo. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,32 min., *m/z* = 226, 228 [M+H]+.

[00653] Etapa 3: 6-Cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloridrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (84 mg, 0,251 mmol), cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (85 mg, 0,377 mmol) e DIPEA (0,177 mL, 1,01 mmol) em DCM (2,5 mL) por 16 horas para fornecer o composto do título (115 mg, 89%) como uma espuma bege. LCMS (Método A): RT = 1,24 min., *m/z* = 487, 489 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,33 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,48 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,80 – 3,63 (m, 4H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,64 – 1,42 (m, 5H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,33 – 1,26 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H).

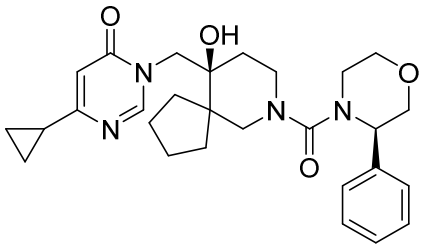
Exemplo 221: (*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00654] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), cloridrato de 3-(trifluorometil)azetidina (6 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,0746 mmol) em DMF (0,5 mL) por 16 horas para fornecer o composto do título (8,5 mg, 67%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,35 min., *m/z* = 491 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 2H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,10 (dt, *J* = 14,9; 8,8 Hz, 2H), 3,85 (ddd, *J* = 15,4; 8,9; 5,5 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,47 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,96 – 1,88 (m,

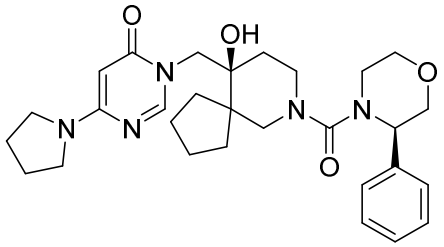
1H), 1,70 – 1,50 (m, 5H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 222: 6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00655] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 6-cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (20 mg, 0,0411 mmol), éster MIDA do ácido ciclopropilborônico (16,2 mg, 0,0821 mmol), tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfônio (4,5 mg, 12,3 µmol) e acetato de paládio(II) (1,4 mg, 6,16 µmol) em tolueno (0,3 mL) e água (0,07 mL) aquecidos a 100 ºC (banho de óleo) por 1 hora e 45 minutos para fornecer o composto do título (13,8 mg, 66%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,26 min., *m/z* = 493 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,21 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,64 (m, 4H), 3,60 – 3,55 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 2H), 1,65 – 1,42 (m, 5H), 1,41 – 1,33 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H).

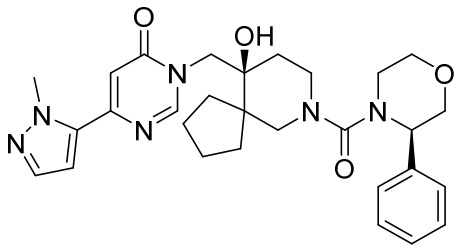
Exemplo 223: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00656] Uma solução de 6-cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-

fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0308 mmol) e pirrolidina (25 µL, 0,308 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (15,7 mg, 96%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,25 min., *m/z* = 522 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,11 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,64 (m, 4H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,50 – 3,15 (m, 6H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 3,14 – 3,08 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 5H), 1,63 – 1,42 (m, 5H), 1,42 – 1,34 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H), 1,16 – 1,09 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H).

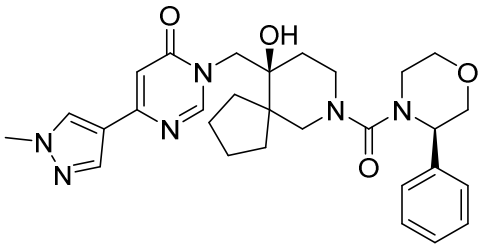
Exemplo 224: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00657] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 6-cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0308 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,8 mg, 0,0616 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,3 mg, 1,54 µmol) e carbonato de sódio (9,8 mg, 0,0924 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (6,6 mg, 39% de rendimento) como um sólido bege claro após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,17 min., *m/z* = 533 [M+H]+. RMN

1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,80 – 3,54 (m, 6H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 3,16 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 6H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 1H).

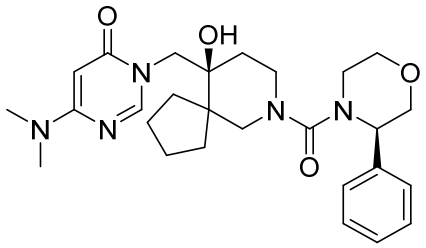
Exemplo 225: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00658] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 6-cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0308 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,8 mg, 0,0616 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,3 mg, 1,54 μmol) e carbonato de sódio (9,8 mg, 0,0924 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (11 mg, 66%) como um sólido ligeiramente esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,08 min., *m/z* = 533 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 – 3,63 (m, 4H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,65 – 1,37 (m, 6H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 1H), 1,11 – 1,03 (m, 1H).

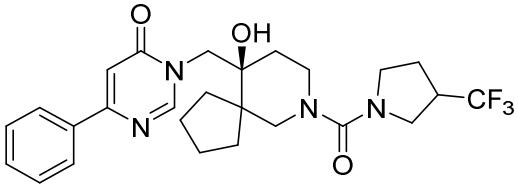
Exemplo 226: 6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-

carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00659] Uma solução de 6-cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (11,3 mg, 0,0231 mmol) e dimetilamina (2 M em THF) (0,116 mL, 0,231 mmol) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (7,2 mg, 62%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,16 min., *m/z* = 496 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,11 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,78 – 3,64 (m, 4H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 1H), 1,16 – 1,09 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H).

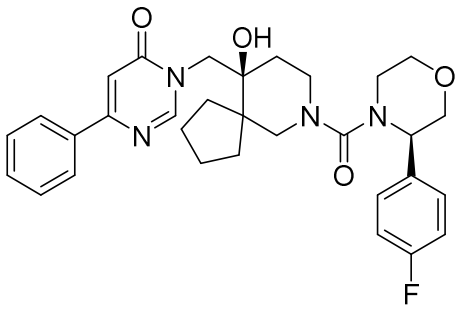
Exemplo 227: 3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00660] Uma solução de trifosgênio (3,5 mg, 0,0118 mmol) em DCM (0,3 mL) foi adicionada a uma mistura de cloridrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (6,2 mg, 0,0354 mmol) e DIPEA (21 µL, 0,118 mmol) em DCM (0,3 mL) e, depois de 1 hora, (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (10 mg, 0,0295

mmol) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (5,2 mg, 34%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,42 min., *m/z* = 505 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,44 – 3,30 (m, 4H), 3,22 – 3,08 (m, 3H), 3,03 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 5H), 1,50 – 1,36 (m, 2H), 1,28 – 1,17 (m, 2H).

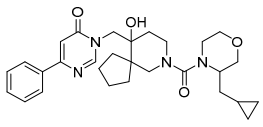
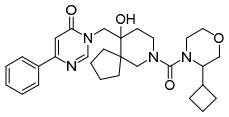
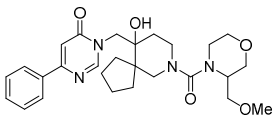
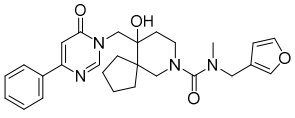
Exemplo 228: 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

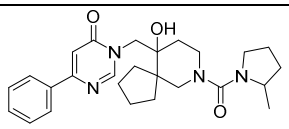
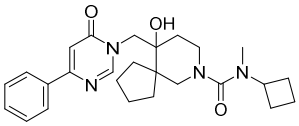
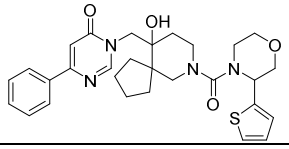
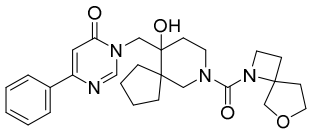
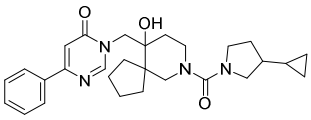
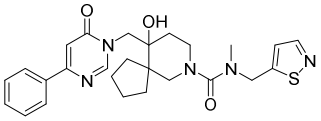
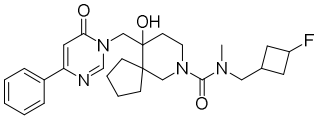
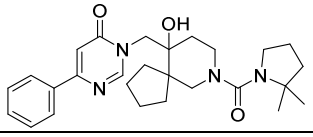
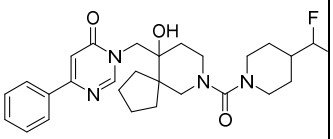
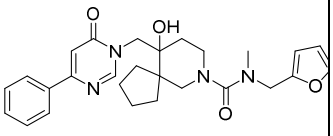
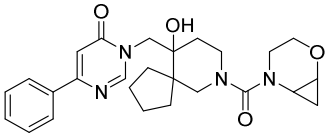
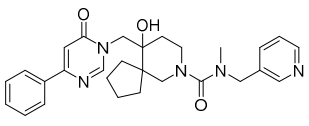


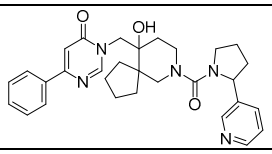
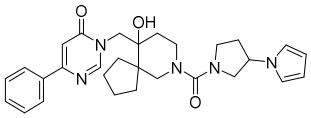
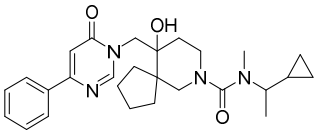
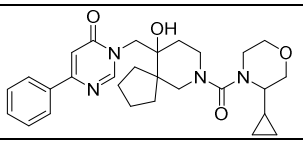
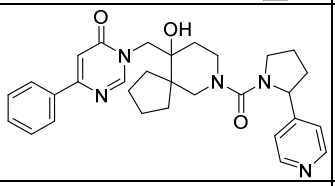
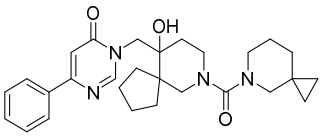
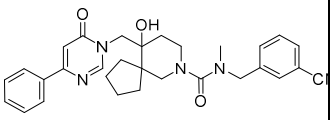
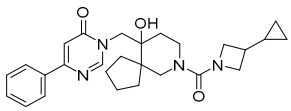
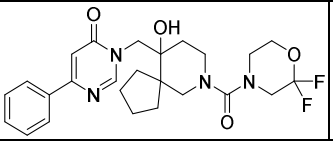
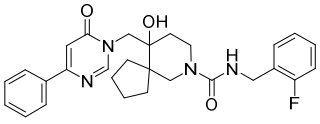
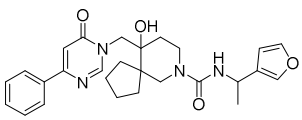
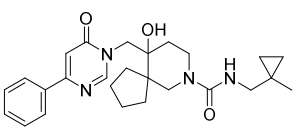
[00661] Uma solução de trifosgênio (3,5 mg, 0,0118 mmol) em DCM (0,3 mL) foi adicionada a uma mistura de cloridrato de (*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina (7,7 mg, 0,0354 mmol) [disponível comercialmente] e DIPEA (21 µL, 0,118 mmol) em DCM (0,3 mL) e ,depois de 1 hora, (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (10 mg, 0,0295 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash

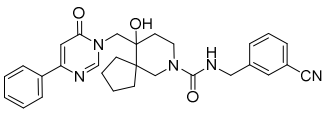
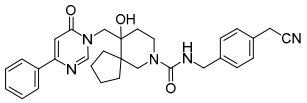
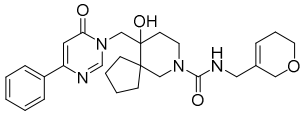
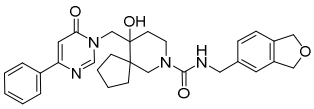
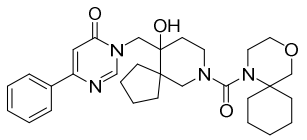
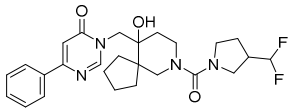
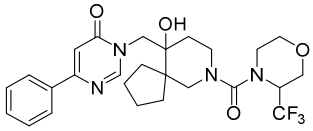
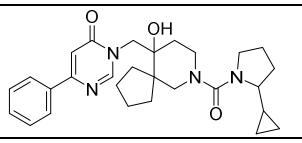
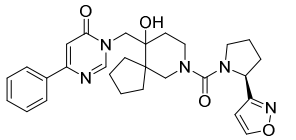
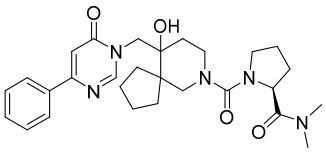
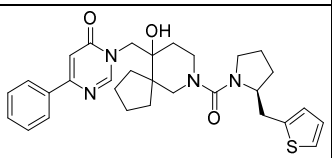
(EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (7,6 mg, 46%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,46 min., *m/z* = 547 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,80 – 3,53 (m, 6H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,67 – 1,39 (m, 6H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 1,25 – 1,18 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 1H).

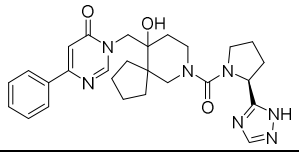
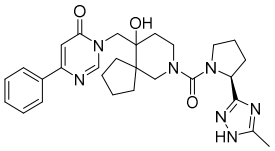
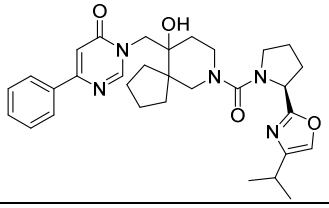
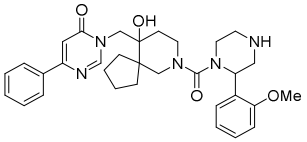
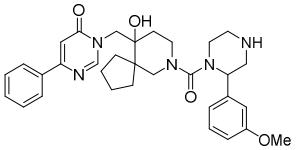
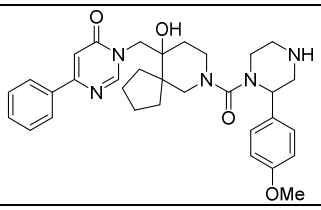
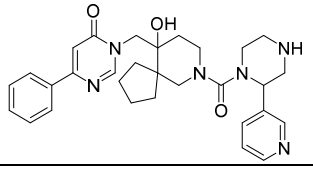
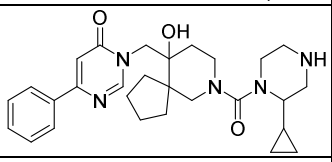
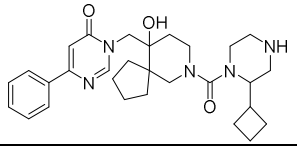
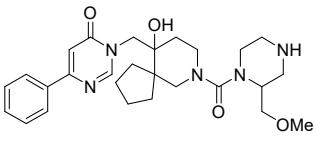
[00662] A tabela seguinte de Exemplos foi preparada por síntese paralela de acordo com o Procedimento geral 13, o Procedimento geral 14, o Procedimento geral 15 ou o Procedimento geral 16, como indicado para cada Exemplo. Inicialmente, foram preparadas soluções estoque de cada reagente em DMF com antecedência (tipicamente, 0,2 M a 1,5 m). A menos que afirmado o contrário, usaram-se placas de microtitulação 96-well DeepWell padrão com 96 poços de 2 mL para realizar a reação. Todas as operações com manuseio de líquidos foram realizadas usando Liquid Handlers TECAN EVO 200 ou TECAN EVO 100. Os solventes soprados para fora usando corrente de nitrogênio ou evaporados e, Speedvac.

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
229 (13)		3-((7-(3-(Ciclopropilmetil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,42 min., 507 [M+H]+
230 (13)		3-((7-(3-Ciclobutilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,39 min., 507 [M+H]+
231 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,32 min., 497 [M+H]+
232 (13)		*N*-(Furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,43 min., 477 [M+H]+

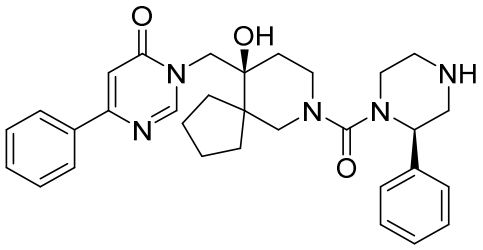
Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
233 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,35 min., 451 [M+H]+
234 (13)		*N*-Ciclobutil-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,43 min., 451 [M+H]+
235 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,34 min., 535 [M+H]+
236 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(6-oxa-1-azaspiro[3.4]octano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,26 min., 479 [M+H]+
237 (13)		3-((7-(3-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,52 min., 477 [M+H]+
238 (13)		10-Hidroxi-*N*-(isotiazol-5-ilmetil)-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,27 min., 494 [M+H]+
239 (13)		*N*-((3-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,39 min., 483 [M+H]+
240 (13)		3-((7-(2,2-Dimetilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,43 min., 465 [M+H]+
241 (13)		3-((7-(4-(Difluorometil)piperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,43 min., 501 [M+H]+
242 (13)		*N*-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,35 min., 477 [M+H]+
243 (13)		3-((7-(2-Oxa-5-azabiciclo[4.1.0]heptane-5-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,23 min., 465 [M+H]+
244 (13)		10-Hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,00 min., 488 [M+H]+

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
245 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,07 min., 514 [M+H]+
246 (13)		3-((7-(3-(1*H*-Pirrol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,44 min., 502 [M+H]+
247 (13)		*N*-(1-Ciclopropiletil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,40 min., 465 [M+H]+
248 (13)		3-((7-(3-Ciclopropilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,40 min., 493 [M+H]+
249 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,02 min., 514 [M+H]+
250 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(5-azaspiro[2.5]octano-5-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,53 min., 477 [M+H]+
251 (13)		*N*-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,39 min., 512 [M+H]+
252 (13)		3-((7-(3-Ciclopropilazetidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,38 min., 463 [M+H]+
253 (13)		3-((7-(2,2-Difluoromorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,32 min., 489 [M+H]+
254 (14)		*N*-(2-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,41 min., 491 [M+H]+
255 (14)		*N*-(1-(Furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,35 min., 477 [M+H]+
256 (14)		10-Hidroxi-*N*-((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,37 min., 451 [M+H]+

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
257 (14)		*N*-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,34 min., 498 [M+H]+
258 (14)		*N*-(4-(Cianometil)benzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,33 min., 512 [M+H]+
259 (14)		*N*-((5,6-Dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,26 min., 479 [M+H]+
260 (14)		*N*-((1,3-Dihidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida	1,32 min., 515 [M+H]+
261 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(4-oxa-1-azaspiro[5.5]undecano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,54 min., 521 [M+H]+
262 (13)		3-((7-(3-(Difluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,33 min., 487 [M+H]+
263 (13)		3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,41 min., 521 [M+H]+
264 (13)		3-((7-(2-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,51 min., 477 [M+H]+
265 (15)		3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,36 min., 504 [M+H]+
266 (15)		(2*S*)-1-(10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-*N*,*N*-dimetilpirrolidina-2-carboxamida	1,20 min., 508 [M+H]+
267 (15)		3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,55 min., 533 [M+H]+

Exemplo (Procedimento geral)	Estrutura	Nome	LCMS (Método C): RT, *m/z*
268 (15)		3-((7-((*S*)-2-(1*H*-1,2,4-Triazol-5-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,11 min., 504 [M+H]+
269 (15)		3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,17 min., 518 [M+H]+
270 (15)		3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,43 min., 546 [M+H]+
271 (16)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,16 min., 558 [M+H]+
272 (16)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,11 min., 558 [M+H]+
273 (16)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,12 min., 558 [M+H]+
274 (16)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	0,97 min., 529 [M+H]+
275 (16)		3-((7-(2-Ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,06 min., 492 [M+H]+
276 (16)		3-((7-(2-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,10 min., 506 [M+H]+
277 (16)		3-((10-Hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	1,04 min., 496 [M+H]+

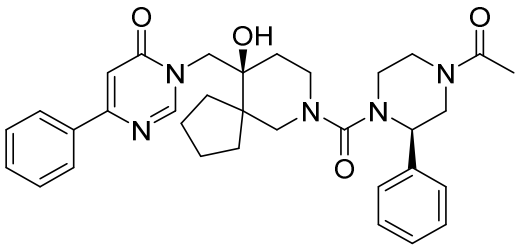
Exemplo 278: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00663] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando (S)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (50 mg, 0,147 mmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (57,4 mg, 0,177 mmol), DIPEA (103 µL, 0,589 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (41 mg, 44%). LCMS (Método A): RT = 1,72 min., *m/z* = 628 [M+H]+; 572 [M-buteno+H]+.

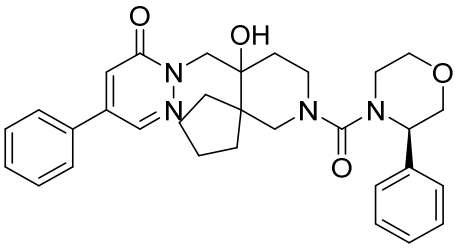
[00664] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (50 mg, 79,6 µmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (39 mg, 92%). LCMS (Método A): RT = 0,88 min., *m/z* = 528 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,46 (s, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 7,18 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 3,04 (dt, J = 10,6; 5,5 Hz, 2H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,18 (m, 8H), 1,07 (dt, J = 12,4; 6,2 Hz, 1H). NH sinal não observado.

Exemplo 279: 3-(((*S*)-7-((*R*)-4-Acetil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00665] A uma solução agitada de 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (13 mg, 24,6 µmol) e DIPEA (13 µL, 73,9 µmol) em DCM (0,5 mL), adicionou-se anidrido acético (2,8 µL, 29,6 µmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de ser resfriada bruscamente com NaHCO3(aq) saturado. A mistura resultante foi extraída com DCM (x 3) usando um separador de fases e as fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (13,1 mg, 93%). LCMS (Método A): RT = 1,24 min., *m/z* = 570 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 6,5; 2,7 Hz, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,28 (ddd, *J* = 31,1; 18,1; 7,5 Hz, 5H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,95 – 3,50 (m, 5H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,27 – 3,11 (m, 4H), 3,02 (dd, *J* = 12,1; 7,0 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 18,7 Hz, 4H), 1,66 – 1,03 (m, 9H).

Exemplo 280: 2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona



[00666] *Etapa 1: terc*-butila *10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (0,20 g, 1,2 mmol), Epóxido 2 (0,47 g, 1,7 mmol), carbonato de césio (0,57 g, 1,7 mmol)

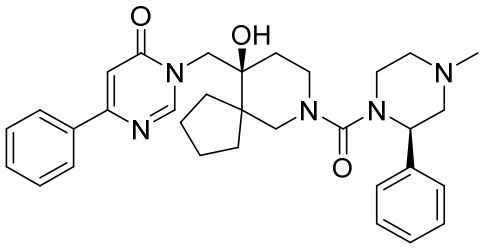
em DMF (2 mL), aquecidos até 80 ºC por 24 horas para fornecer o composto do título (0,10 g, 20%). LCMS (Método C): RT = 1,65 min., *m/z* = 384 [M-buteno+H]+.

[00667] *Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (46 mg, 0,105 mmol), em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (40 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (31,5 mg, 88%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,69 min., *m/z* = 340 [M+H]+.

[00668] *Etapa 2: 2-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona:* Uma solução de trifosgênio (4,4 mg, 0,0147 mmol) em DCM (0,3 mL) foi adicionada a uma mistura de (*R*)-3-fenilmorfolina (7,2 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (21 µL, 0,118 mmol) em DCM (0,3 mL) e, depois de 1 hora, 2-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (10 mg, 0,0295 mmol) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 horas e 15 minutos antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (8,7 mg, 55%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,56 min., *m/z* = 529 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 – 8,40 (m, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,61 – 7,45 (m, 3H), 7,42 – 7,14 (m, 6H), 4,76 – 4,66 (m, 1H),

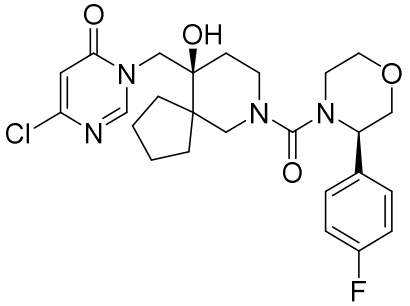
4,45 – 4,25 (m, 3H), 3,85 – 3,63 (m, 4H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,43 – 2,94 (m, 5H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,66 – 1,25 (m, 8H), 1,15 – 1,04 (m, 1H).

Exemplo 281: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00669] Uma solução de 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (13 mg, 24,6 µmol) e solução de formaldeído 37% em água (24,8 µL, 0,123 mmol) em MeCN (0,5 mL) e MeOH (0,5 mL) foram agitadas à temperatura ambiente por 30 minutos antes de adicionar triacetoxihidroborato de sódio (26,1 mg, 0,123 mmol). A reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi purificada por SCX-2 e purificada adicionalmente por cromatografia flash para fornecer o composto do título (8,6 mg, 63%). LCMS (Método A): RT = 0,91 min., *m/z* = 542 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,40 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,66 – 1,40 (m, 6H), 1,37 – 1,31 (m, 1H), 1,25 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,05 (m, 1H).

Exemplo 282: 6-Cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

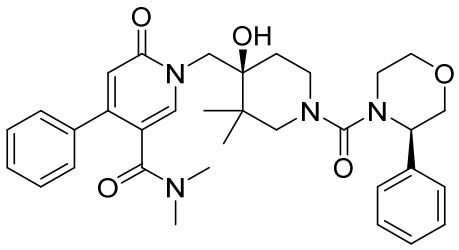


[00670] *Etapa 1: Cloreto de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonila:* Uma solução de trifosgênio (56,4 mg, 0,190 mmol) em DCM (1,9 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de cloridrato de (*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina (82,6 mg, 0,380 mmol) e piridina (77 µL, 0,950 mmol) em DCM (1,9 mL) a 0 ºC. A solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de HCl(aq) 1 M (15 mL) ser adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases antes que as fases orgânicas combinadas fossem concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (91,8 mg, 99%) como um óleo amarelo. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,36 min., *m/z* = 244, 246 [M+H]+.

[00671] Etapa 2: 6-Cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloridrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (84 mg, 0,251 mmol), cloreto de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonila (91,8 mg, 0,377 mmol) e DIPEA (0,176 mL, 1,01 mmol) em DCM (2,5 mL) por 1 hora e 20 minutos para fornecer o composto do título (109 mg, 85%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,27 min., *m/z* = 505, 507 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,33 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4; 5,5 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,62 (m, 4H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,12 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,65 – 1,42 (m, 5H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m,

1H), 1,21 – 1,15 (m, 1H), 1,07 – 1,00 (m, 1H).

Exemplo 283: 1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



[00672] *Etapa 1: Etil 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato:* Uma mistura de 4,6-dicloronicotinato de etila (25 g, 114 mmol) e acetato de sódio (46,6 g, 568 mmol) em ácido acético (325 mL, 5,68 moles) foi aquecida ao refluxo por 3 dias. Quando resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água (650 mL) e o precipitado resultante foi isolado por filtração. O precipitado foi lavado com água (6 x 100 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (18,7 g, 81%) como um sólido bege claro. LCMS (Método A): RT = 0,73 min., *m/z* = 202, 204 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 12,40 (br. s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[00673] Etapa 2: Etil 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando etil 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (4,00 g, 19,8 mmol), Epóxido 1 (6,22 g, 25,8 mmol) e carbonato de césio (8,40 g, 25,8 mmol) (secos a 120 ºC sob alto vácuo por 5 horas) em DMF (66 mL), aquecidos a 90 ºC por 19 horas para fornecer o composto do título (3,31 g, 37%) como uma espuma amarela clara. LCMS (Método A): RT = 1,54 min., *m/z* = 443, 445 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,44 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,49 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,30 – 2,85 (m, 3H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08 – 0,99 (m,

1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). Etil 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (9,89 g) foi resolvido por chiral cromatografia em fluido supercrítico, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna AmyC (20 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: IPA/CO2 20:80 (NH3 0,1% v/v). O primeiro material eluído forneceu etil (R)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (4,55 g, 46% de recuperação) como um sólido laranja. Pureza quiral (Método C): RT = 1,85 min., 100% ee. O segundo material eluído forneceu etil (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (4,36 g, 44% de recuperação) como um sólido laranja. Pureza quiral (Método C): RT = 2,18 min., 99,4% ee.

[00674] Etapa 3: Etil (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando etil (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (200 mg, 0,452 mmol), ácido fenilborônico (82,5 mg, 0,677 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (19 mg, 22,6 µmol), carbonato de sódio (96 mg, 0,903 mmol), 1,4-dioxano (1,5 mL) e água (0,5 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (220 mg, quantitativo) como uma espuma amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,68 min., *m/z* = 485 [M+H]+.

[00675] Etapa 4: Ácido (S)-1-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico: Uma solução de etil (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (220 mg, 0,454 mmol), em NaOH(aq) 1 M (0,910 mL, 0,910 mmol) e 1,4-dioxano (2,2 mL), foi agitada a 50 ºC por 5 horas. Depois de resfriamento até

a temperatura ambiente, o pH foi ajustado para pH 3 pela adição de HCl(aq) 1 M e a mistura foi extraída com DCM (3 x 20 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (193 mg, 93%) como uma espuma incolor. LCMS (Método A): RT = 1,31 min., *m/z* = 457 [M+H]+.

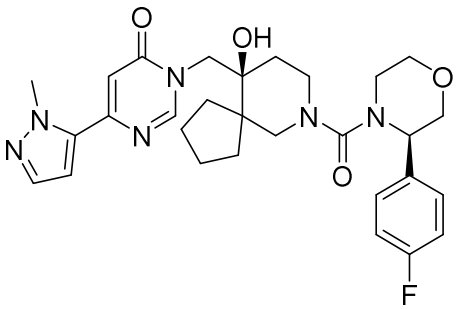
[00676] Etapa 5: *terc*-butila (S)-4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 4, usando ácido (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (193 mg, 0,423 mmol), dimetilamina (2 M em THF, 0,254 mL, 0,507 mmol), DIPEA (0,295 mL, 1,69 mmol), HATU (193 mg, 0,507 mmol) e DCM (8,5 mL) para fornecer o composto do título (241 mg, >100%) como uma espuma amarela clara. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,29 min., *m/z* = 484 [M+H]+.

[00677] Etapa 6: (S)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (S)-4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (204 mg, 0,422 mmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL) para fornecer o composto do título (157 mg, 97%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,46 min., *m/z* = 384 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,79 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,46 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,13 – 0,97 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

[00678] Etapa 7: 1-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-

dihidropiridina-3-carboxamida: Uma solução de trifosgênio (5,8 mg, 0,0196 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada a uma mistura de (R)-3-fenilmorfolina (9,6 mg, 0,0587 mmol) e DIPEA (27 µL, 0,157 mmol) em DCM (0,4 mL) e, depois de 1 hora, (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (15 mg, 0,0391 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc; seguido por MeOH 0-8% em DCM) para fornecer o composto do título (12,4 mg, 54%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,18 min., *m/z* = 573 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,80 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,46 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

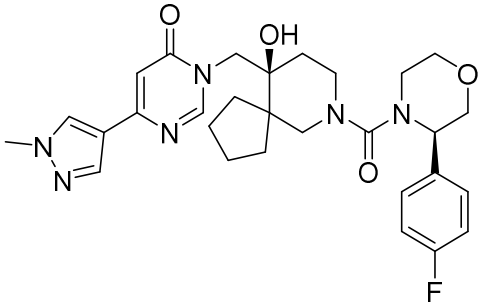
Exemplo 284: 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00679] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 6-cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0297 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,4 mg, 0,0594 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,3 mg, 1,49 µmol) e carbonato de sódio (9,4 mg, 0,0891 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (10,9 mg, 65%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,20 min., *m/z* = 551 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,45 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4; 5,5 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 4H), 3,65 – 3,53 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,66 – 1,39 (m, 6H), 1,32 – 1,26 (m, 1H), 1,23 – 1,17 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 1H).

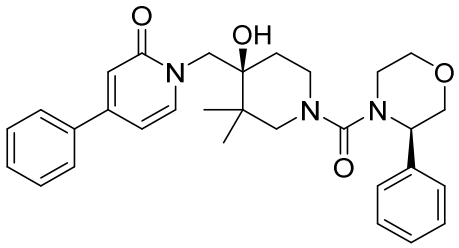
Exemplo 285: 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



[00680] Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 6-cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0297 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,4 mg, 0,0594 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,3 mg, 1,49 µmol) e carbonato de sódio (9,4 mg, 0,0891 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (11,2 mg, 67%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS

(Método A): RT = 1,11 min., *m/z* = 551 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5; 5,7 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 – 3,62 (m, 4H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,66 – 1,36 (m, 6H), 1,32 – 1,26 (m, 1H), 1,21 – 1,14 (m, 1H), 1,08 – 1,01 (m, 1H).

Exemplo 286: 1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00681] Etapa 1: Ácido (S)-1-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico: Uma suspensão de etil (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (400 mg, 0,903 mmol), em NaOH(aq) 1 M (1,81 mL, 1,81 mmol) e 1,4-dioxano (3,6 mL), foi agitada a 50 ºC por 1 hora. Depois do refriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se DCM (20 mL) à mistura de reação e o pH da fase aquosa foi ajustado para < pH 2 ante que as fases fossem separadas usando um separador de fases. A fase aquosa foi adicionalmente extraída com DCM (2 x 20 mL) usando o separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (374 mg, quantitativo) como uma espuma ligeiramente amarela. Esse material foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,16 min., *m/z* = 359, 361 [M-buteno+H]+.

[00682] *Etapa 2: terc*-butila *(S)-4-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-*

il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato: Uma suspensão de ácido (*S*)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (375 mg, 0,903 mmol) e óxido de cobre(I) (32,3 mg, 0,226 mmol) em quinolina (4,5 mL) foi aquecida a 140 ºC por 15 hora e 30 minutos. Depois do resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se HCl(aq) 1 M (80 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 20 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0%; depois 20%; depois 30% em ciclo-hexano (isocrático)) para fornecer o composto do título (141,5 mg, 42%) como um sólido amarelo. LCMS (Método A): RT = 1,35 min., *m/z* = 371, 373 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,0; 1,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,09 – 2,89 (m, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,08 – 1,01 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

[00683] *Etapa 3: terc*-butila *(S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (*S*)-4-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (60 mg, 0,162 mmol), ácido fenilborônico (39,5 mg, 0,324 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (6,9 mg, 8,09 µmol) e carbonato de sódio (51,4 mg, 0,485 mmol) em 1,4-dioxano (1,2 mL) e água (0,4 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 °C por 30 minutos, para fornecer o composto do título (66 mg, 98%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,54 min., *m/z* = 413 [M+H]+.

[00684] *Etapa 4: (S)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila (*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)piperidina-1-carboxilato (66 mg, 0,1600 mmol) em TFA (0,75 mL) e DCM (1,5 mL) foi agitada à temperatura

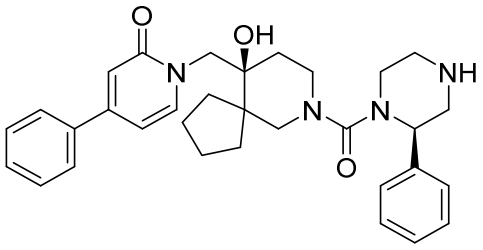
ambiente por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (50 mg, quantitativo) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,69 min., *m/z* = 313 [M+H]+.

[00685] *Etapa 5: 1-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:*

Uma solução de trifosgênio (7,1 mg, 0,0240 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionado a uma mistura de (*R*)-3-fenilmorfolina (11,8 mg, 0,0720 mmol) e DIPEA (34 µL, 0,192 mmol) em DCM (0,4 mL) e, depois de 1 hora, (*S*)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (15 mg, 0,0480 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc; seguido por MeOH 0-8% em DCM) para fornecer o composto do título (12,6 mg, 52%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,38 min., *m/z* = 502 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,25 (m, 4H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,2; 2,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,45 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 3H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,14 (ddd, *J* = 13,0; 6,8; 3,1 Hz, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 4H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,14 – 1,08 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Exemplo 287: 1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00686] *Etapa 1: terc*-butila *(S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato: terc*-butila 10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (1,13 g) foi resolvido por chiral cromatografia em fluido supercrítico, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Chiralpak IG (20 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: MeOH/CO250:50. O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (525 mg, 46% de recuperação) como um sólido branco. Pureza quiral (Método D): RT = 2,16 min., 99,9% ee. O segundo material eluído forneceu *terc*-butila (*R*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (523 mg, 46% de recuperação) como um sólido branco. Pureza quiral (Método D): RT = 3,38 min., 99,8% ee.

[00687] *Etapa 2: terc*-butila *(S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (250 mg, 0,630 mmol), ácido fenilborônico (154 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (26,7 mg, 0,0315 mmol) e carbonato de sódio (200 mg, 1,89 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) e água (1 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (269 mg, 97%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,65 min., *m/z* = 439 [M+H]+.

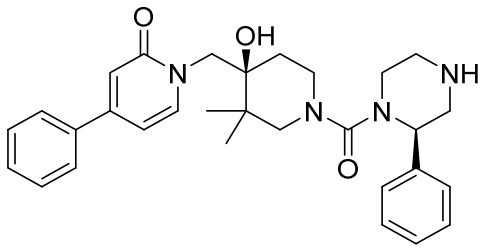
[00688] *Etapa 3: (S)-1-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila (*S*)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (269 mg, 0,613 mmol) em TFA (3 mL) e DCM (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 5 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (90 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (60 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (201 mg, 96%) como um sólido cristalino amarelo muito claro. LCMS (Método A): RT = 0,59 min., *m/z* = 339 [M+H]+.

[00689] Etapa 4: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma solução de trifosgênio (21,9 mg, 0,0739 mmol) em THF (1,1 mL) foi adicionada a uma mistura de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (58,1 mg, 0,222 mmol) e DIPEA (77 µL, 0.443 mmol) em THF (1,1 mL) a 0 C. Depois de 65 minutos, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente antes de ser adicionada por meio de seringa a uma solução de (S)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,148 mmol) em DCM (1,5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (71,2 mg, 76%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,75 min., *m/z* = 627 [M+H]+.

[00690] Etapa 5: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Uma

solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (71,2 mg, 0,114 mmol) em TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo purificada por cromatografia flash (MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (54,5 mg, 90%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,02 min., *m/z* = 527 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 3H), 7,36 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,1; 1,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,50 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 13,2; 5,0 Hz, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,40 (br. s, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,69 – 1,41 (m, 6H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 1,22 – 1,15 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 1H).

Exemplo 288: 1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00691] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma solução de trifosgênio (9,5 mg, 0,0320 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionada a uma mistura de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-

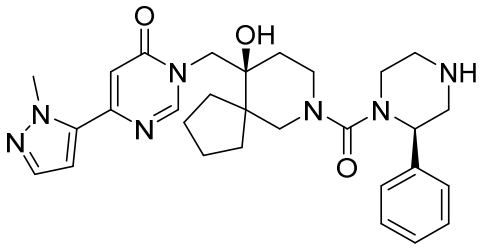
carboxilato (25,2 mg, 0,0960 mmol) e DIPEA (34 µL, 0,192 mmol) em THF (0,5 mL) a 0 ºC. Depois de 10 minutos, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente antes de ser adicionada por meio de seringa a uma solução de (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,0640 mmol) em DCM (0,64 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionad,o e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (28 mg, 72%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,67 min., *m/z* = 601 [M+H]+.

[00692] Etapa 2: 1-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:

Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (28 mg, 0,0466 mmol) em TFA (0,25 mL) e DCM (0,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (18,9 mg, 80%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,98 min., *m/z* = 501 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,37 – 7,20 (m, 4H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,2; 2,1 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,40 – 4,29 (m, 2H), 3,87 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 3,14 – 2,84 (m, 7H),

2,82 – 2,72 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,14 – 1,08 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). NH sinal não observado.

Exemplo 289: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



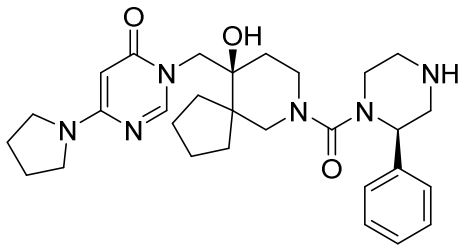
[00693] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de bis(triclorometil)carbonato (75 mg, 0,25 mmol) em DCM (9 mL) a -10 ºC sob nitrogênio, adicionou-se piridina (0,15 mL, 1,89 mmol), seguida pela adição gota a gota de cloridrato de *terc*-butila (3R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (188 mg, 0,63 mmol) [disponível comercialmente] em DCM (9 mL). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Adicionou-se mais piridina (0,05 mL) e a reação prosseguiu por 1 hora. Adicionou-se mais piridina (0,05 mL) e a reação prosseguiu por 1 hora 1 hora adicional. À mistura resultante, adicionou-se cloridrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (168 mg, 0,50 mmol) em DCM (6 mL) seguido por DIPEA (0,26 mL, 1,51 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 3 dias. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (151 mg, 51%) como um vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,43 min., *m/z* = 530, 532 [M-buteno+H]+.

[00694] Etapa 2: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-

carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11 mg, 0,051 mmol), complexo Pd(dppf)Cl2-DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) e Na2CO3 (8,0 mg, 0,077 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (12 mg, 74%) como vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 1,48 min., *m/z* = 632 [M+H]+.

[00695] Etapa 3: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), e agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (10 mg, 99%) como sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,77 min., *m/z* = 532 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,45 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,12-2,82 (m, 6H), 2,47-2,38 (m, 1H, sobreposto com DMSO), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 1H).

Exemplo 290: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

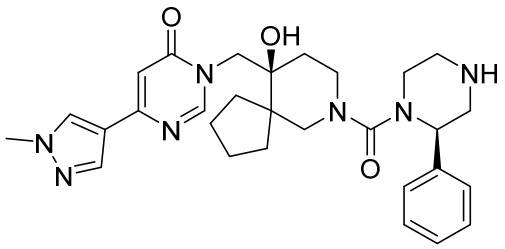


[00696] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Em um frasco de micro-ondas,l *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,017 mmol) foi suspenso em dioxano (0,5 mL) e pirrolidina (14 μL, 0,17 mmol) foi adicionada. O recipiente foi fechado e a mistura de reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc). O produto contendo frações foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (10 mg, 94%) como vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 1,56 min., *m/z* = 621 [M+H]+.

[00697] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,016 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), e agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (7 mg, 84%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,80 min., *m/z* = 521 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,10 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,47-3,13 (m, 6H, sobreposto com HDO), 3,11-2,78 (m, 7H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,64-1,43 (m, 5H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,31-

1,25 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 1H).

Exemplo 291: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

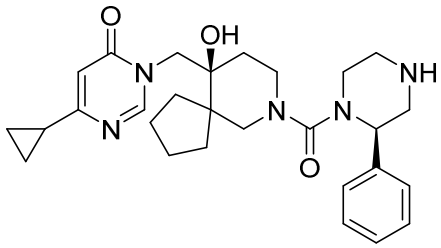


[00698] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (*R*)-4-((*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14 mg, 0,024 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (9,9 mg, 0,048 mmol), complexo Pd(dppf)Cl2-DCM (1,0 mg, 0,0011 mmol) e Na2CO3 (7,6 mg, 0,072 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (10 mg, 66%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,29 min., *m/z* = 632 [M+H]+.

[00699] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,016 mmol),TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (8 mg, 95%) como sólido branco. LCMS (Método A): RT = 0,47 min., *m/z* = 532 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,32 (s,

1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 5H), 2,84-2,74 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 8H), 1,22-1,16 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

Exemplo 292: 6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

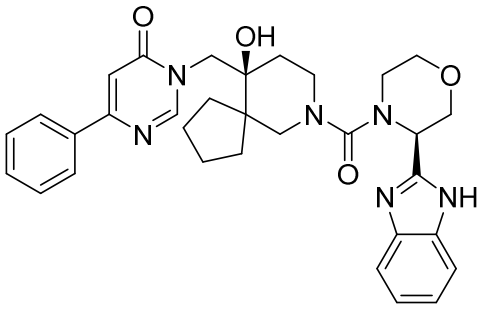


[00700] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-ciclopropil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma suspensão de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol), éster MIDA do ácido ciclopropilborônico (10 mg, 0,051 mmol), tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfônio (2,8 mg, 0,0077 mmol) e Pd(OAc)2 (0,9 mg, 0,0038 mmol) em tolueno (0,45 mL) e água (0,05 mL), em um frasco fechado, foi "desgaseificada" por esvaziamento e preenchimento do recipiente com nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 100 ºC (banho de areia) por 6 horas. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi carregado seco em sílica e purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (10 mg, 66%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 1,58 min., *m/z* = 592 [M+H]+.

[00701] Etapa 2: 6-Ciclopropil-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-ciclopropil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,017 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos e purificados por HPLC preparativa (condições básicas) para fornecer o composto do título (3 mg, 36%) como sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,79 min., *m/z* = 492 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,76 (d,J = 5,4 Hz, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

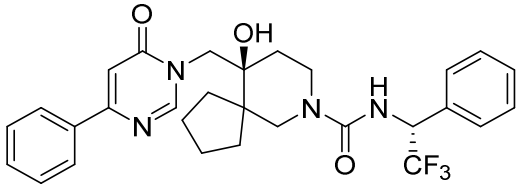
Exemplo 293: 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00702] *Etapa 1: (R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)morfolina:* Uma solução de *terc*-butila (*R*)-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)morfolina-4-carboxilato (86 mg, 0,284 mmol) [preparado de acordo com *Angew. Chem. Int. Ed.,* 2017, 56,1294 –1297] em TFA (0,7 mL) e DCM (1,4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (54,7 mg, 94%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 0,28 min., *m/z* = 204 [M+H]+.

[00703] Etapa 2: 3-(((S)-7-((R)-3-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: A uma solução de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) e piridina (11 µL, 0,133 mmol) em DCM (0,8 mL) a 0 ºC, adicionou-se (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina (13,5 mg, 0,0663 mmol). Depois de 30 minutos, (S)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0884 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) e HPLC preparativa para fornecer o composto do título (2 mg, 7%) como sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,99 min., *m/z* = 569 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,12 (br. s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,60 – 7,35 (m, 5H), 7,12 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,6; 2,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 11,6; 3,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 3,51 – 3,43 (m, 2H), 3,35 – 3,32 (m, 1H), 3,25 – 3,17 (m, 2H), 3,10 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,70 – 1,40 (m, 7H), 1,28 – 1,17 (m, 2H).

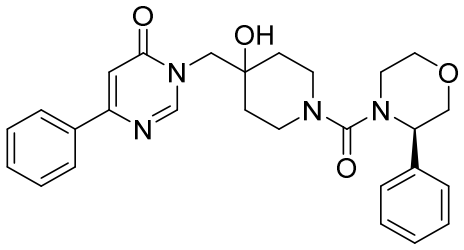
Exemplo 294: (*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00704] Uma solução de (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (11,6 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada a uma mistura de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) e piridina (11 µL, 0,133 mmol) em DCM

(0,4 mL) a 0 ºC. Depois de 15 minutos, (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0884 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (MeOH 0%; depois 2%; depois 4% em DCM (isocrático); seguido por MeOH 0%; depois 1%; depois 2%; depois 4% em DCM (isocrático)) para fornecer o composto do título (21 mg, 87%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,52 min., *m/z* = 541 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,70 (p, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,40 – 3,25 (m, 3H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,70 – 1,56 (m, 4H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 2H).

Exemplo 295: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



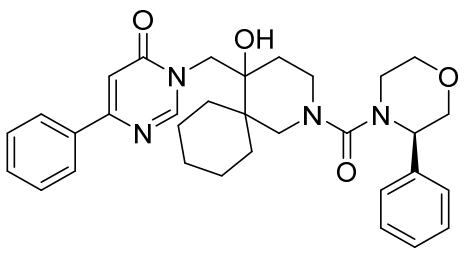
[00705] *Etapa 1: terc-butila 4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (300 mg, 0,873 mmol) [*ACS Med. Chem. Lett*., 2018, 9, p. 238-243], ácido fenilborônico (213 mg, 1,75 mmol), carbonato de sódio (277 mg, 2,62 mmol) e Pd(dppf)Cl2•DCM (36,9 mg, 43.6

µmol) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (2 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 1 hora para fornecer o composto do título (174 mg, 51%). LCMS (Método A): RT = 1,26 min., *m/z* = 386 [M+H]+.

[00706] *Etapa 2: 3-((4-Hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)piperidina-1-carboxilato (174 mg, 0,451 mmol), TFA (3 mL) e DCM (6 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (120 mg, 93%). LCMS (Método A): RT = 0,43 min., *m/z* = 286 [M+H]+.

[00707] *Etapa 3: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (25 mg, 87,6 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (23,7 mg, 0,105 mmol) e DIPEA (61 µL, 0,351 mmol) em DCM (1,5 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (27,7 mg, 65%). LCMS (Método A): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 475 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,42 (s, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (dd, *J* = 11,8; 5,5 Hz, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 3,51 (ddt, *J* = 12,9; 8,7; 4,3 Hz, 2H), 3,19 – 3,03 (m, 4H), 1,52 (ddd, *J* = 16,7; 10,9; 4,7 Hz, 2H), 1,40 (dd, *J* = 24,6; 13,5 Hz, 2H).

Exemplo 296: 3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00708] *Etapa 1: terc*-butila *5-oxo-2*-azaspiro[*5.5]undecano-2-carboxilato: terc*-butóxido de potássio (2,48 g, 22,1 mmol) foi adicionado de porção em porção a uma solução de *terc*-butila 4-oxopiperidina-1-carboxilato (2 g, 10 mmol) em tolueno (20 mL), em um RBF de 3 bocas, equipado com um condensador de refluxo, sob N2 à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, 1,5-dibromopentano (1,37 mL, 10 mmol) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos e a reação aquecida ao refluxo por 3 horas. A reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, diluída com NH4Cl(aq) saturado/água 1:1 e extraída usando EtOAc (x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, passadas através de um separador de fases e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (500 mg, 19%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,77 – 3,61 (br s, 2H), 3,60 – 3,46 (br s, 2H), 2,48 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,77 – 1,29 (m, 10H (sinal obscurecido por HDO)), 1,50 (s, 9H).

[00709] *Etapa 2: terc*-butila *1-oxa-11-azadispiro[2.0,54.43]tridecano-11-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 1, usando iodeto de trimetilsulfônio (572 mg, 2,81 mmol), hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 112 mg, 2,81 mmol) e *terc*-butila 5-oxo-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato (500 mg, 1,87 mmol) em DMF (9 mL) à temperatura ambiente para fornecer o composto do título (440 mg, 83%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,73 – 3,51 (m, 2H), 3,51 – 3,29 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,72 – 1,33 (m, 9H (sinal obscurecido por HDO)), 1,23 – 1,02 (m, 3H).

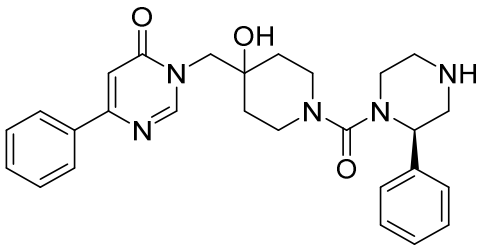
[00710] *Etapa 3: terc-butila 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando *terc*-butila 1-oxa-11-azadispiro[2.0,54.43]tridecano-11-carboxilato (400 mg, 1,42 mmol), 6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (490 mg, 2,84 mmol), carbonato de césio (926 mg,

2,84 mmol) e DMF (4 mL), agitada a 80 ºC por 17 horas para fornecer o composto do título (40 mg, 6,2%). LCMS (Método A): RT = 1,73 min., *m/z* = 454 [M+H]+; 398 [M-buteno+H]+.

[00711] *Etapa 4: 3-((5-Hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato (40 mg, 88,2 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 0,5 hora para fornecer o composto do título (27 mg, 86%). LCMS (Método A): RT = 0,80 min., *m/z* = 354 [M+H]+.

[00712] *Etapa 5: 3-((5-Hidroxi-2-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 42,4 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (11,5 mg, 50,9 mmol) e DIPEA (30 µL, 0,170 mmol) em DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (7,7 mg, 31%). LCMS (Método A): RT = 1,54 min., *m/z* = 543 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,42 (s, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,22 (dt, *J* = 10,0; 7,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 13,6; 6,7 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 33,7; 4,6 Hz, 1H), 3,80 – 3,52 (m, 7H), 3,27 – 2,93 (m, 4H), 1,64 – 0,96 (m, 12H).

Exemplo 297: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

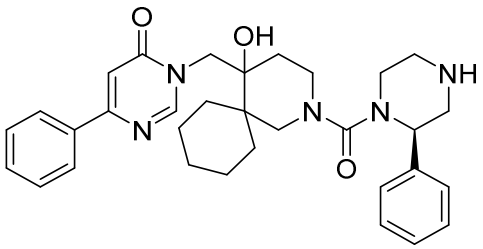


[00713] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-(4-hidroxi-4-((6-oxo-4-

fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (25 mg, 87,6 μmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (34,1 mg, 0,105 mmol), DIPEA (61 μL, 0,351 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (40 mg, 80%). LCMS (Método B): RT = 1,45 min., *m/z* = 574 [M+H]+; 518 [M-buteno+H]+.

[00714] *Etapa 2: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (*R*)-4-(4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (40 mg, 69,7 μmol), TFA (1 mL) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 40 minutos para fornecer o composto do título (32,6 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 0,69 min., *m/z* = 474 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,41 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,8; 3,0 Hz, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 4H), 7,15 (tt, *J* = 5,7; 2,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,43 (dd, *J* = 5,8; 3,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50 (dq, *J* = 14,1; 4,6 Hz, 2H), 3,16 – 3,01 (m, 4H), 2,98 (dd, *J* = 12,6; 5,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 12,6; 3,9 Hz, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 1,50 (tt, *J* = 11,0; 3,8 Hz, 2H), 1,39 (dd, *J* = 21,5; 13,5 Hz, 2H). NH sinal não observado.

Exemplo 298: 3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

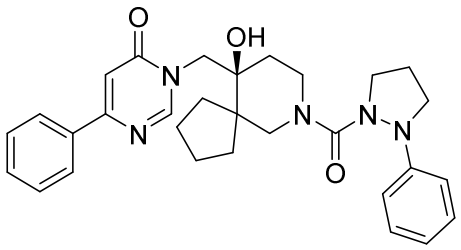


[00715] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-

fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 42,4 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (16,5 mg, 50,9 µmol), DIPEA (30 µL, 0,170 mmol) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (15 mg, 57%). LCMS (Método A): RT = 1,85 min., *m/z* = 642 [M+H]+; 586 [M-buteno+H]+.

[00716] Etapa 2: 3-((5-Hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 23.4 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (7,6 mg, 57%). LCMS (Método A): RT = 1,01 min., *m/z* = 542 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,5; 2,9 Hz, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 3,77 – 3,47 (m, 3H), 3,27 – 2,73 (m, 9H), 1,64 – 0,96 (m, 11H). NH sinal não observado.

Exemplo 299: (*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(2-fenilpirazolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00717] *Etapa 1: 1-Fenilpirazolidina: [*Preparado de acordo com *Chem. Commun.*, 2015, 51, p. 10435-10438] A uma suspensão agitada de hidreto de lítio e alumínio (468 mg, 12,3 mmol) em THF seco (6 mL),

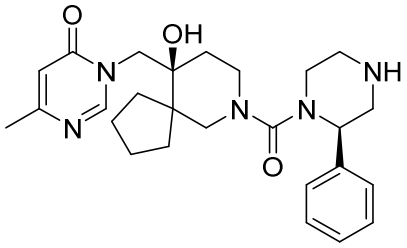
adicionou-se uma solução de 1-fenilpirazolidin-3-ona (500 mg, 3,08 mmol) em THF seco (6 mL). A mistura resultante foi agitada a 75 ºC por 20 horas antes de ser deixada resfriar até a temperatura ambiente. Et2O (30 mL) foi adicionado à mistura de reação, a qual foi então adicionada de porção em porção à água (30 mL). A mistura resultante foi filtrada e o filtrado extraída com Et2O (x 3). As fases orgânicas combinadas foram passadas através de um separador de fases e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (140 mg, 30%). RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,19 – 7,13 (m, 2H), 6,96 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 2H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 3,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H). NH sinal não observado.

[00718] *Etapa 2: Cloreto de 2-fenilpirazolidina-1-carbonila:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 8 usando 1-fenilpirazolidina (50 mg, 0,337 mmol), trifosgênio (50,1 mg, 0,169 mmol), piridina (41 µL, 0,506 mmol) e DCM (4 mL), agitados a 0 ºC por 30 minutos, aquecidos até a temperatura ambiente e agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (60 mg, 84%). O material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00719] Etapa 3: (S)-3-((10-Hidroxi-7-(2-fenilpirazolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando (S)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (16 mg, 47.1 µmol), cloreto de 2-fenilpirazolidina-1-carbonila (14,9 mg, 70,7 µmol), DIPEA (33 µL, 0,187 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (13,1 mg, 53%). LCMS (Método A): RT = 1,53 min., *m/z* = 514 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,44 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 6,7; 2,9 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 5,0; 1,9 Hz, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,01 – 2,83 (m, 9H

(sinal obscurecido por HDO)), 1,88 (dt, J = 13,9, 7,4 Hz, 3H), 1,70 – 1,10 (m, 9H).

Exemplo 300: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona



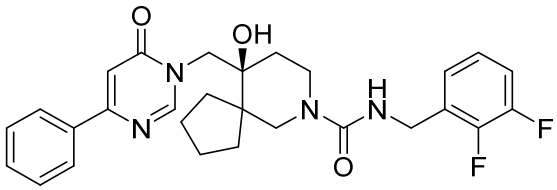
[00720] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma suspensão pré-desgaseificada de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (13 mg, 0,022 mmol), Pd2(dba)3 (1,0 mg, 0,0011 mmol) e XPhos (1,1 mg, 0,0022 mmol) em THF (2 mL), sob nitrogênio em um frasco tampado de 10 mL, adicionou-se uma suspensão do aduto bis(trimetilalumínio)-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABAL-Me3) (4,6 mg, 0,018 mmol) em THF (1 mL). A mistura de reação foi então aquecida a 65 ºC (convencional) por 2 horas. Mais DABAL-Me3 (9 mg, 0,035 mmol) em THF (1 mL) e Pd2(dba)3 (5,0 mg, 0,055 mmol) em THF (0,3 mL) foram adicionados. A temperatura foi aumentada para 85 ºC. Depois de 4 horas, a mistura de reação resfriada, carregada seca em sílica e purificada por cromatografia flash (EtOAc 2-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-15% em EtOAc) para fornecer o composto do título (8 mg, 64%) como um vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 1,38 min., *m/z* = 566 [M+H]+.

[00721] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona:

Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-

azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (8 mg, 0,014 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), e agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (5 mg, 76%) como um sólido branco. LCMS (Método A): RT = 0,59 min., *m/z* = 466 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,26 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 5H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H).

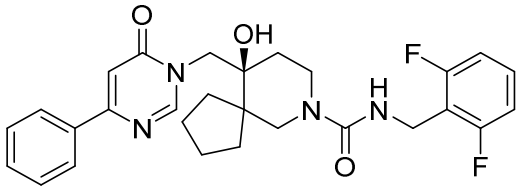
Exemplo 301: (*S*)-*N*-(2,3-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00722] Uma solução de 2,3-difluorobenzilamina (9,5 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionado a uma mistura de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) e piridina (11 µL, 0,133 mmol) em DCM (0,4 mL) a 0 ºC. Depois de 5 minutos, o banho de gelo foi removido e (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0884 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 19 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (8 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 7 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash três vezes (MeOH 0-6% em DCM; seguido por EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por MeOH 0-6% em DCM) para fornecer o composto do título (16,4 mg, 72%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,37 min., *m/z* = 509 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,58 – 7,42

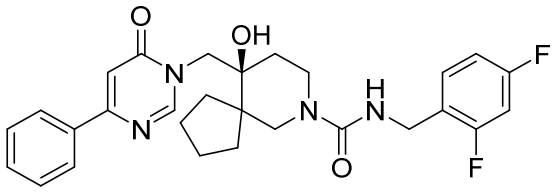
(m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 1,26 – 1,13 (m, 2H).

Exemplo 302: (*S*)-*N*-(2,6-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



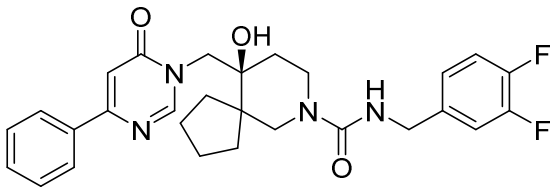
[00723] Uma solução de 2,6-difluorobenzilamina (9,5 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,4 mL) foi adicionada a uma mistura de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) e piridina (11 µL, 0,133 mmol) em DCM (0,4 mL) a 0 ºC. Depois de 5 minutos, o banho de gelo foi removido e (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0884 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (8 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 7 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por MeOH 0-6% em DCM) para fornecer o composto do título (15,4 mg, 67%) como um sólido bege muito claro após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 509 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,45 (s, 1H), 8,11 – 8,03 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 3H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,24 – 3,09 (m, 3H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 4H), 1,53 – 1,46 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 2H).

Exemplo 303: (*S*)-*N*-(2,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00724] Uma mistura de (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,044 2mmol) e 2,4-difluoro-1-(isocianatometil)benzeno (11,2 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,44 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse purificada diretamente por cromatografia flash três vezes (MeOH 0%; depois 2%; depois 4% em DCM (isocrático); seguido por EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por MeOH 0-6% em DCM) para fornecer o composto do título (19,2 mg, 84%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,38 min., *m/z* = 509 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,33 (td, *J* = 8,6; 6,7 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 9,9; 2,6 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 8,5; 2,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

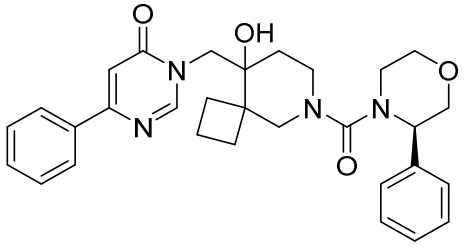
Exemplo 304: (*S*)-*N*-(3,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00725] Uma mistura de (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e 1,2-difluoro-4-(isocianatometil)benzeno (11,2 mg, 0,0663 mmol) em DCM (0,44 mL) foram agitados à temperatura ambiente por 40 minutos antes que a mistura de reação

fosse purificada diretamente por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por MeOH 0-6% em DCM) para fornecer o composto do título (16,2 mg, 71%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,38 min., *m/z* = 509 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,35 (dt, *J* = 10,9, 8,5 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 11,9; 7,9; 2,1 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 7,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 1,24 – 1,15 (m, 2H).

Exemplo 305: 3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00726] *Etapa 1: terc*-butila *9-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando *terc*-butila 1-oxa-9-azadispiro[2.0,34.43]undecano-9-carboxilato (500 mg, 1,97 mmol), 6-cloropirimidin-4(3*H*)-ona (258 mg, 1,97 mmol), *terc*-butóxido de potássio (244 mg, 2,17 mmol) e DMSO (2 mL), agitados a 90 ºC por 16 horas sob N2 atmosphere para fornecer o composto do título (200 mg, 26%). LCMS (Método A): RT = 1,32 min., *m/z* = 328 [M-buteno+H]+.

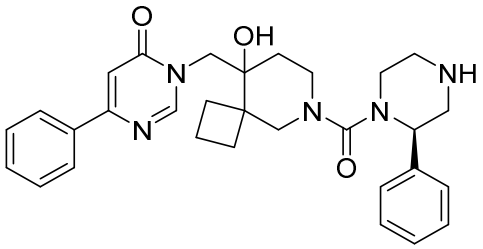
[00727] *Etapa 2: terc-butila 9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila 9-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato (200 mg, 0,521 mmol), ácido fenilborônico (127 mg, 1,04 mmol), carbonato de sódio

(166 mg, 1,56 mmol) e Pd(dppf)Cl2•DCM (22,1 mg, 26,1 µmol) em 1,4-dioxano (3 mL) e água (1 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 1 hora para fornecer o composto do título (213 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 1,52 min., *m/z* = 426 [M+H]+.

[00728] *Etapa 3: 3-((9-Hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila 9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carboxilato (210 mg, 0,494 mmol), TFA (2 mL) e DCM (4 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (150 mg, 93%). LCMS (Método B): RT = 0,65 min., *m/z* = 326 [M+H]+.

[00729] *Etapa 4: 3-((9-Hidroxi-6-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (20 mg, 61.5 µmol), cloreto de (*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (16,6 mg, 73,8 mmol) e DIPEA (43 µL, 0,246 mmol) em DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 0,5 hora para fornecer o composto do título (14,5 mg, 45%). LCMS (Método B): RT = 1,27 min., *m/z* = 515 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 2H), 7,50 (p, *J* = 3,9 Hz, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 4H), 7,23 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 13,7; 2,2 Hz, 1H), 4,44 (dt, *J* = 47,0; 4,6 Hz, 1H), 3,87 – 3,33 (m, 8H), 3,28 – 3,02 (m, 3H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 1,81 (dtt, *J* = 26,8; 18,4; 8,9 Hz, 1H), 1,68 (dqd, *J* = 19,8; 10,2; 9,3; 3,3 Hz, 1H), 1,43 – 1,15 (m, 4H).

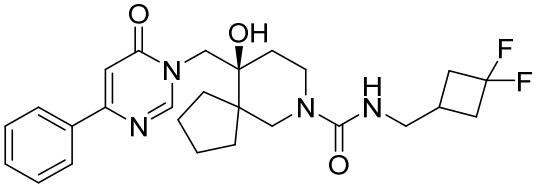
Exemplo 306: 3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00730] Etapa 1: *terc*-butila (3R)-4-(9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando 3-((9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (20 mg, 61.5 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (24,0 mg, 73,8 µmol), DIPEA (43 µL, 0,246 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (27 mg, 71%). LCMS (Método B): RT = 1,53 min., *m/z* = 558 [M-buteno+H]+.

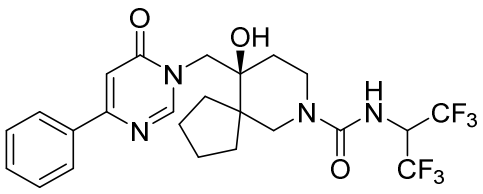
[00731] Etapa 2: 3-((9-Hidroxi-6-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (3R)-4-(9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-6-azaspiro[3.5]nonano-6-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (27 mg, 44,0 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1 hora para fornecer o composto do título (16 mg, 70%). LCMS (Método B): RT = 0,83 min., *m/z* = 514 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (s, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,37 – 7,15 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,7; 3,6 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 56,6; 5,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,20 (m, 5H (sinal obscurecido por HDO)), 3,14 – 2,72 (m, 6H), 2,19 (dt, J = 26,7; 9,2 Hz, 2H), 1,89 – 1,59 (m, 2H), 1,42 – 1,14 (m, 4H). NH sinal não observado.

Exemplo 307: (*S*)-*N*-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00732] A uma solução de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) e piridina (14 µL, 0,177 mmol) em DCM (0,44 mL) a 0 ºC, adicionou-se cloridrato de (3,3-difluorociclobutil)metanamina (10,5 mg, 0,0663 mmol) e, depois de 1 hora, a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0884 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (8 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 7 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por MeOH 0-6% em DCM) para fornecer o composto do título (8 mg, 37%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,28 min., *m/z* = 487 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,14 – 8,01 (m, 2H), 7,59 – 7,40 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,51 (dt, *J* = 11,9; 5,1 Hz, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 3H), 2,59 – 2,52 (m, 2H (sinal sobrepõe-se com DMSO)), 2,35 – 2,19 (m, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 4H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,43 – 1,30 (m, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).

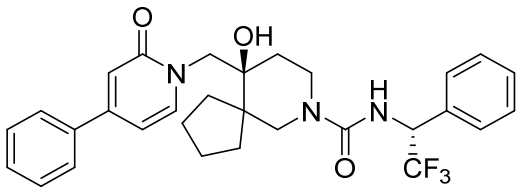
Exemplo 308: (*S*)-*N*-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00733] A uma solução de trifosgênio (6,6 mg, 0,0221 mmol) em DCM

(0,88 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (18 µL, 0,221 mmol). Após agitação por 20 minutos, (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) foi adicionada. Após agitação por 40 minutos a 0 ºC, adicionou-se uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilamina (14,8 mg, 0,0884 mmol) em DCM (0,44 mL) e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos antes de DIPEA (23 µL, 0,133 mmol) ser adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilamina (40 mg, 0,239 mmol) ser adicionado, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 dias antes de NaHCO3(aq) saturado (8 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 7 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc; seguido por EtOAc 0%; depois 20%; depois 30% em ciclo-hexano (isocrático)) para fornecer o composto do título (2,4 mg, 10%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,36 min., *m/z* = 533 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,40 – 3,29 (m, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,71 – 1,50 (m, 5H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 1,22 – 1,10 (m, 2H).

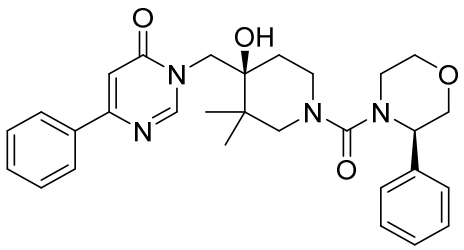
Exemplo 309: (*S*)-10-Hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00734] Uma solução de (*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (11,6 mg, 0,0665 mmol) em DCM (0,44 mL) foi adicionada a uma mistura de

trifosgênio (6,6 mg, 0,0222 mmol) e piridina (11 µL, 0,133 mmol) em DCM (0,44 mL) a 0 ºC. Depois de 20 minutos, (*S*)-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona) (15 mg, 0,0443 mmol) e DIPEA (15 µL, 0,0886 mmol) foram adicionados, e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0%; depois 1%; depois 2%; depois 4% em DCM (isocrático)) para fornecer o composto do título (22,6 mg, 93%) como um sólido amarelo muito claro após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,55 min., *m/z* = 540 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,1; 2,1 Hz, 1H), 5,70 (p, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,66 (dt, *J* = 11,5; 5,1 Hz, 1H), 3,36 – 3,30 (m, 3H), 1,88 (dt, *J* = 13,7; 7,2 Hz, 1H), 1,68 – 1,48 (m, 5H), 1,40 (ddd, *J* = 13,2; 8,8; 4,2 Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 2H).

Exemplo 310: 3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00735] *Etapa 1: terc-butila 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-cloropirimidin-4(3*H*)-ona (1,60 g, 12,2 mmol), Epóxido 1 (2,95 g, 12,2 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (1,51 g,

13,4 mmol) em NMP (12,2 mL) a 110 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (800 mg, 17%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,27 min., *m/z* = 316, 318 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d6*): δ 8,30 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 3,12 – 2,85 (m, 2H), 1,58 – 1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,14 – 1,03 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

[00736] *Etapa 2: terc-butila (S)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato:* *terc*-butila 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (1,05 g) foi resolvido por HPLC quiral, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Lux A1 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: MeOH. O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila (*S*)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (446 mg, 42% de recuperação). Pureza quiral (Método E): RT = 2,20 min., 100% ee. O segundo material eluído forneceu *terc*-butila (*R*)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (496 mg, 47% de recuperação). Pureza quiral (Método E): RT = 3,26 min., 99,4% ee.

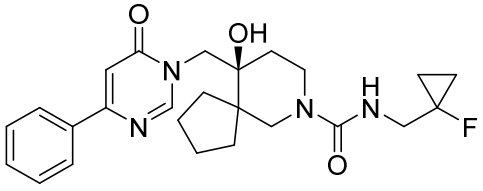
[00737] *Etapa 3: terc-butila (S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (*S*)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (50 mg, 0,135 mmol), ácido fenilborônico (32,8 mg, 0,269 mmol), carbonato de sódio (42,7 mg, 0,403 mmol) e Pd(dppf)Cl2•DCM (5,7 mg, 6,7 µmol) em 1,4-dioxano (0,9 mL) e água (0,3 mL). A reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 1 hora para fornecer o composto do título (55 mg, quantitativo). LCMS (Método A): RT = 1,49 min., *m/z* = 414 [M+H]+.

[00738] *Etapa 4: (S)-3-((4-Hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 3,

usando *terc*-butila (*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)piperidina-1-carboxilato (55 mg, 0,133 mmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 2 horas para fornecer o composto do título (40 mg, 96%). LCMS (Método A): RT = 0,57 min., *m/z* = 314 [M+H]+.

[00739] Etapa 5: 3-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando (S)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (17 mg, 54.2 µmol), cloreto de (R)-3-fenilmorfolina-4-carbonila (14,7 mg, 65,1 µmol) e DIPEA (38 µL, 0,217 mmol) em DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 0,5 hora para fornecer o composto do título (16 mg, 58%). LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 503 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,8; 3,0 Hz, 2H), 7,50 (p, J = 3,8 Hz, 3H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 5,7; 3,8 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,84 – 3,57 (m, 6H), 3,18 – 2,96 (m, 5H), 1,71 (ddd, J = 16,5; 12,3; 4,7 Hz, 1H), 1,14 (dt, J = 14,2; 3,5 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

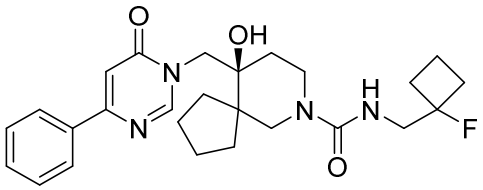
Exemplo 311: (*S*)-*N*-((1-Fluorociclopropil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00740] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), cloridrato de (1-fluorociclopropil)metanamina (4,7 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 3 dias para fornecer o composto do título (6,7 mg, 56%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT

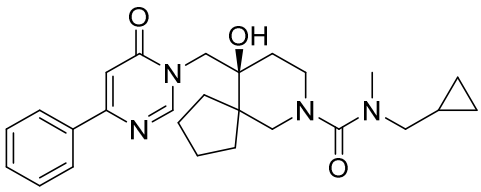
= 1,20 min., *m/z* = 455 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,53 (dt, *J* = 12,0; 5,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 19,8; 5,7 Hz, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,44 – 1,31 (m, 2H), 1,23 – 1,13 (m, 2H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,74 – 0,66 (m, 2H).

Exemplo 312: (*S*)-*N*-((1-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



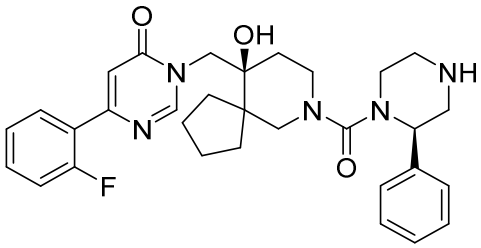
[00741] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), cloridrato de (1-fluorociclobutil)metanamina (5,2 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 μL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 3 dias para fornecer o composto do título (9,9 mg, 83%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,28 min., *m/z* = 469 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,55 (dt, *J* = 11,8; 5,4 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 23,1; 5,9 Hz, 2H), 3,28 – 3,15 (m, 3H), 2,20 – 2,03 (m, 4H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,58 (m, 5H), 1,57 – 1,49 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 2H), 1,38 – 1,31 (m, 1H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).

Exemplo 313: (*S*)-*N*-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida



[00742] Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (10 mg, 0,0249 mmol), 1-ciclopropil-*N*-metilmetanamina (3,2 mg, 0,0373 mmol) e DIPEA (13 µL, 0,149 mmol) em DMF (0,5 mL) por 3 dias para fornecer o composto do título (10,7 mg, 94%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,40 min., *m/z* = 451 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,34 – 3,29 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,98 – 2,89 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,72 – 1,50 (m, 5H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 1,28 – 1,18 (m, 2H), 0,96 – 0,88 (m, 1H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,19 – 0,09 (m, 2H).

Exemplo 314: 6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

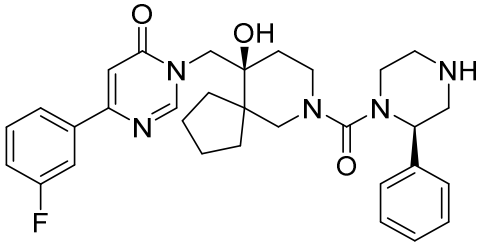


[00743] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol), ácido 2-fluorobenzenoborônico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) e Na2CO3 (8,0 mg, 0,077 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi

aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (12 mg, 73%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,58 min., *m/z* = 646 [M+H]+.

[00744] Etapa 2: 6-(2-Fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (9 mg, 89%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,89 min., *m/z* = 546 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,47 (s, 1H), 8,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,90 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,67-1,38 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 1H).

Exemplo 315: 6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

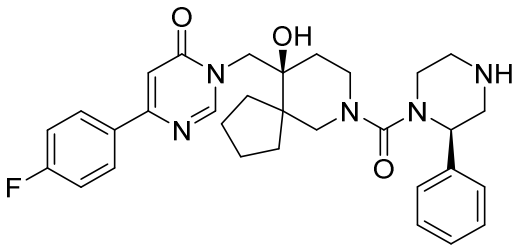


[00745] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(3-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato

(15 mg, 0,026 mmol), ácido 3-fluorobenzenoborônico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) e Na2CO3 (8,0 mg, 0,077 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (12 mg, 73%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,60 min., *m/z* = 646 [M+H]+.

[00746] Etapa 2: 6-(3-Fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(3-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (9 mg, 89%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,91 min., *m/z* = 546 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,54 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,88-2,80 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,67-1,36 (m, 6H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 1H), 1,11-0,99 (m, 1H).

Exemplo 316: 6-(4-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

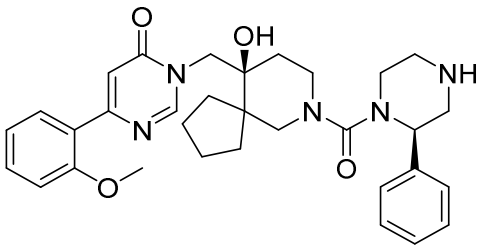


[00747] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(4-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral

5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol), ácido 4-fluorobenzenoborônico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) e Na2CO3 (8,0 mg, 0,077 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (11 mg, 67%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,59 min., *m/z* = 590 [M-buteno+H]+.

[00748] Etapa 2: 6-(4-Fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(4-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (11 mg, 0,017 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (9 mg, 97%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,92 min., *m/z* = 546 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,45 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 6H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 1H).

Exemplo 317: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

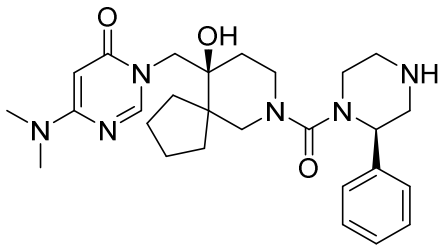


[00749] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(2-

metoxifenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol), ácido (2-metoxifenil)borônico (7,8 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) e Na2CO3 (8,0 mg, 0,077 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) e água (0,15 mL). A mistura de reação foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos para fornecer o composto do título (14 mg, 83%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,59 min., *m/z* = 658 [M+H]+.

[00750] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(2-metoxifenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14 mg, 0,021 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (10 mg, 84%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,88 min., *m/z* = 558 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,42 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,53 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 5H), 2,83-2,76 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

Exemplo 318: 6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

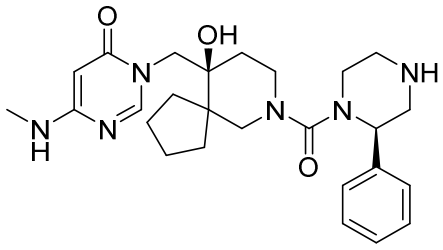


[00751] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(dimetilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15,0 mg, 0,026 mmol) e dimetilamina 2 M em THF (0,19 mL, 0,38 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 100 ºC por 30 minutos. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (14 mg, 92%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,38 min., *m/z* = 595 [M+H]+.

[00752] Etapa 2: 6-(Dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-(dimetilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14 mg, 0,021 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (11 mg, 94%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,75 min., *m/z* = 495 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,11 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,24-7,09 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 10H), 2,85-2,74 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 5H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 1H).

Exemplo 319: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona

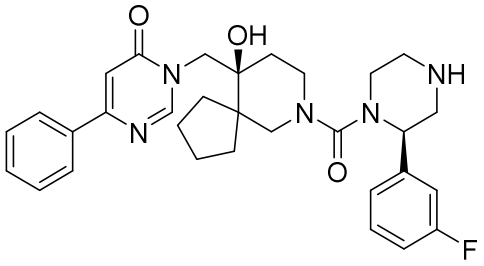


[00753] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma suspensão de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol) e metilamina 2 M em THF (0,19 mL, 0,38 mmol) em 1,4-dioxano (0,45 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 100 ºC por 30 minutos. Adicionou-se mais metilamina em THF (0,2 mL) e o aquecimento prosseguiu por 1 hora. Adicionou-se mais metilamina 2 M em THF (0,2 mL) e o aquecimento prosseguiu por 1 hora adicional. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (11 mg, 74%) como vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,28 min., *m/z* = 581 [M+H]+.

[00754] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (11 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (7 mg, 77%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,66 min., *m/z* = 481 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,03 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H),

3,62-3,49 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,63-1,41 (m, 5H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 1H).

Exemplo 320: 3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



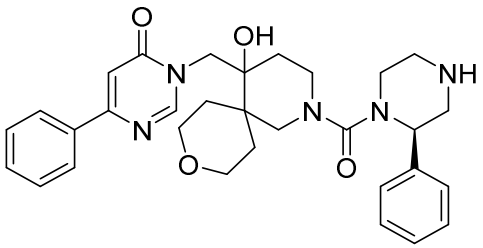
[00755] *Etapa 1: terc*-butila *(R)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato: terc*-butila 3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g) [disponível comercialmente] foi resolvido por HPLC quiral, e os estereoisômeros isolados foram obtidos preparativa usando uma coluna Chiralpak AD-H (20 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: hexano/álcool isopropílico/MeOH 90:5:5. O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila (*S*)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (412 mg, 41% de recuperação) como um sólido branco. Pureza quiral: RT = 10,14 min., 100% ee. [α]D20 = -35,7 (*c* 0,5; MeOH). O segundo material eluído forneceu *terc*-butila (*R*)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (429 mg, 43% de recuperação) como um sólido branco. Pureza quiral: RT = 11,64 min., 99,7% ee. [α]D20 = +32,0 (*c* 0,5; MeOH). LCMS (Método C): RT = 0,99 min., *m/z* = 225 [M-buteno+H]+.

[00756] Etapa 2: *terc*-butila (R)-3-(3-fluorofenil)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato: A uma solução de bis(triclorometil)carbonato (8 mg, 0,027 mmol) em DCM (1 mL), a -10 ºC sob nitrogênio, adicionou-se piridina (0,013 mL, 0,16 mmol), seguida pela adição gota a gota de *terc*-butila (R)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,054 mmol) em DCM (1 mL). A mistura de reação foi aquecida até a

temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Adicionou-se mais piridina (0,05 mL) e a reação prosseguiu por 1 hora. Adicionou-se mais piridina (0,05 mL) e a reação prosseguiu por 1 hora adicional. (S)-3-((10-Hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10 mg, 0,030 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada, seguida por DIPEA (0,026 mL, 0,147 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 3 dias. Os voláteis foram evaporados, aentão, o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 5-100% em ciclo-hexano). O produto contendo frações foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo o composto do título (14 mg, 74%) como um vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,57 min., *m/z* = 590 [M-buteno+H]+.

[00757] Etapa 3: 3-(((S)-7-((R)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-3-(3-fluorofenil)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato (14 mg, 0,022 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (6 mg, 51%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,89 min., *m/z* = 546 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,31 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,68-1,38 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 1H).

Exemplo 321: 3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00758] *Etapa 1: terc*-butila *5-oxo-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato:* A uma solução de *terc*-butila 4-oxopiperidina-1-carboxilato (3,98 g, 20,0 mmol){{volume ou quant. de reagente:linha 1}}_XXXXX_ em tolueno (40 mL){{volume de solvente:linha 1}}_XXXXX_, em um RBF com 3 bocas de 250 mL, equipado com um condensador de refluxo sob N2 à temperatura ambiente, adicionou-se *terc*-butóxido de potássio (4,94 g, 44,0 mmol){{volume ou quant. de reagente:linha 3}}_XXXXX_ de porção em porção. Após agitação por 1 hora, adicionou-se bis(2-bromoetil) éter (2,51 mL, 20,0 mmol){{volume ou quant. de reagente:linha 2}}_XXXXX_ gota a gota durante 5 minutos, e a reação aquecida ao refluxo por 2 horas. Depois do resfriamento até a temperatura ambiente, adicionou-se NH4Cl(aq) saturado/água 1:1 (40 mL) e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), passadas através de um separador de fases, concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-15% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (458 mg, 8,5%){{quantidade do produto:linha 1}}_XXXXX_ como um sólido amarelo claro. LCMS (Método A): RT = 1,13 min., *m/z* = 214 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,82 – 3,65 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (dt, *J* = 13,9; 5,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 – 1,43 (m, 2H). RMN 13C (126 MHz, CDCl3): δ 211,13; 154,71; 80,70; 63,96; 52,48 (br.); 48,00; 43,92 (br.); 38,13; 30,85; 28,52.

[00759] *Etapa 2: terc*-butila *1,7-dioxa-11-azadispiro[2.0,54.43]tridecano-11-carboxilato:* Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 98 mg, 2,45 mmol){{volume ou quant. de

reagente:linha 3}}_XXXXX_ foi adicionado a uma suspensão agitada de iodeto de trimetilsulfônio (500 mg, 2,45 mmol){{volume ou quant. de reagente:linha 2}}_XXXXX_ em DMF (4 mL) à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, uma solução de *terc*-butila 5-oxo-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato (440 mg, 1,63 mmol){{quantidade eln produtos:linha 1}}_XXXXX_ em DMF (4 mL) foi adicionada gota a gota. Depois de 16 horas, a reação foi diluída com água/NH4Cl(aq) saturado 1:1 (40 mL) e a mistura foi extraída usando EtOAc (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL) antes de serem passadas através de um separador de fases. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-30% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (355 mg, 76%){{quantidade do produto:linha 1}}_XXXXX_ como óleo incolor. LCMS (Método A): RT = 1,18 min., *m/z* = 228 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,42 (m, 6H), 2,92 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 1H).

[00760] *Etapa 3:* *terc*-butila *5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (60,8 mg, 0,353 mmol), *terc*-butila 1,7-dioxa-11-azadispiro[2.0,54.43]tridecano-11-carboxilato (100 mg, 0,353 mmol) e carbonato de césio (138 mg, 0,424 mmol) em DMF (1,8 mL) a 90 ºC por 15 horas e 40 minutos para fornecer o composto do título (124 mg, 77%) como um sólido esbranquiçado. Esse material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 1,34 min., *m/z* = 456 [M+H]+.

[00761] *Etapa 4: 3-((5-Hidroxi-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-

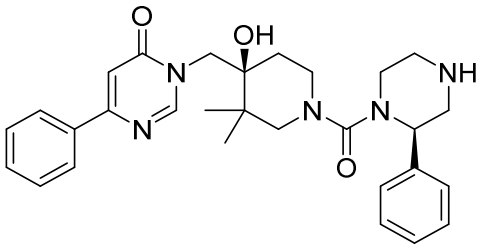
carboxilato (124 mg, 0,272 mmol) em TFA (1,35 mL) e DCM (2,7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (cartucho Biotage KP-NH de 28 g, DCM 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (72,9 mg, 75%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,49 min., *m/z* = 356 [M+H]+.

[00762] Etapa 5: *terc*-butila (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (12,5 mg, 0,0422 mmol) em THF (0,85 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (34 µL, 0,422 mmol). Depois de 30 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (33,2 mg, 0,127 mmol) em THF (0,85 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 20 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 2 horas, 3-((5-hidroxi-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (30 mg, 0,0844 mmol) e DIPEA (44 µL, 0,253 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (45 mg, 82%) como um sólido amarelo. LCMS (Método A): RT = 1,51 min., *m/z* = 644 [M+H]+.

[00763] Etapa 6: 3-((5-Hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Uma

solução de *terc*-butila (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecano-2-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (45 mg, 0,0699 mmol) em TFA (0,35 mL) e DCM (0,7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL) e NaHCO3(aq) saturado (10 mL) foi adicionado antes que a mistura fosse agitada e as camadas separadas usando um separador de fases. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (32,8 mg, 85%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,78 min., *m/z* = 544 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,43 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,59 – 7,43 (m, 3H), 7,37 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,98 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,94 (s, 0,5H), 4,92 (s, 0,5H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,24 (dd, J = 7,2; 3,9 Hz, 0,5H), 4,20 (dd, J = 7,6; 3,8 Hz, 0,5H), 3,75 – 3,34 (m, 9H (sinal sobrepõe-se com HDO)), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 5H), 1,84 – 1,69 (m, 1,5H), 1,61 – 1,51 (m, 0,5H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 2H), 1,01 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 0,89 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H). NH não visível.

Exemplo 322: 3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

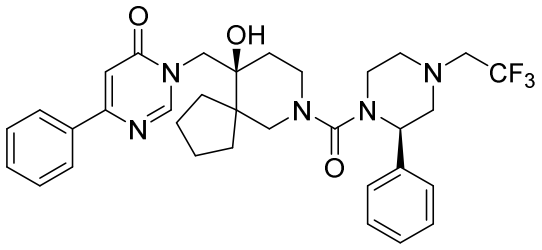


[00764] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando (S)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (20

mg, 63,8 µmol), *terc*-butila (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (24,8 mg, 76,6 µmol), DIPEA (45 µL, 0,255 mmol) e DCM (2 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (15 mg, 39%). LCMS (Método B): RT = 1,49 min., *m/z* = 602 [M+H]+; 546 [M-buteno+H]+.

[00765] Etapa 2: 3-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 24,9 µmol), TFA (0,5 mL) e DCM (1 mL), agitados à temperatura ambiente por 1,5 hora para fornecer o composto do título (10,3 mg, 79%). LCMS (Método B): RT = 0,79 min., *m/z* = 502 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 4H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 13,2; 4,3 Hz, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 7H), 2,82 – 2,73 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 14,1; 3,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). NH sinal não observado.

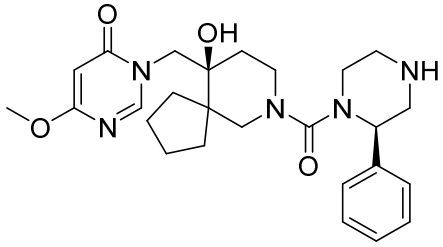
Exemplo 323: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00766] A um RBF de 5 mL em um forno seco, adicionou-se 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (9,5 mg, 0,018 mmol) e THF (0,5 mL). A solução foi aquecida até 70 ºC antes de fenilsilano (6,7 µL, 0,054 mmol) e, a

seguir, TFA (6,9 µL, 0,090 mmol) serem adicionados, e a reação foi agitada ao refluxo sob nitrogênio. Depois de 1 hora, mais fenilsilano (6,7 µL, 0,054 mmol) e TFA (6,9 µL, 0,090 mmol) foram adicionados. Depois de 3 horas adicionais, a mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com NaHCO3(aq) saturado (x 2). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (x 2) e as orgânicas combinadas foram secas (separador de fases) e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia flash (MeOH 0-10% em DCM) para fornecer o composto do título (4,7 mg, 39%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,53 min., *m/z* = 610 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 4H), 7,36-7,18 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H), 2,84-2,65 (m, 4H), 2,05-1,84 (m, 2H), 1,68-1,30 (m, 6H), 1,13-1,04 (m, 1H).

Exemplo 324: 3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3*H*)-ona

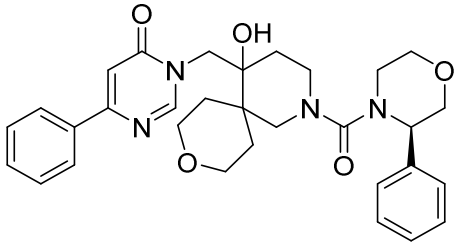


[00767] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metoxi-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: MeOH (0,5 mL) foi adicionado a hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo, 5,1 mg, 0,128 mmol) sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos antes de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,026 mmol) em MeOH (0,5 mL) ser adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 6 horas, a mistura de reação foi

resfriada bruscamente usando AcOH e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 20-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (14 mg, 94%) como um vidro transparente. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 582 [M+H]+.

[00768] Etapa 2: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acordo com o Procedimento geral 3, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metoxi-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (14 mg, 0,024 mmol), TFA (1,0 mL) e DCM (2,0 mL), agitados à temperatura ambiente por 30 minutos para fornecer o composto do título (8 mg, 78%) como sólido branco. LCMS (Método B): RT = 0,67 min., *m/z* = 482 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,26 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,09-2,88 (m, 5H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,66-1,41 (m, 5H), 1,41-1,20 (m, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 1H).

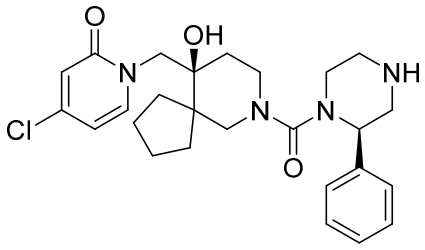
Exemplo 325: 3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00769] A uma solução de trifosgênio (6,3 mg, 0,0211 mmol) em DCM (0,42 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (17 µL, 0,211 mmol) e, após agitação por 20 minutos, uma solução de (*R*)-3-fenilmorfolina (10,3 mg, 0,0633 mmol) em DCM (0,42 mL) foi adicionada. Depois de 1 hora, a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente antes de 3-((5-hidroxi-9-oxa-2-

azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0422 mmol) e DIPEA (22 µL, 0,127 mmol) serem adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 21 horas e 20 minutos antes de adicionada uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (aq) (15 mL), e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash três vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc; seguido por MeOH 0-8% em DCM; seguido por cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (6,3 mg, 27%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,15 minutos, *m/z* = 545 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,42 (s, 1H), 8,19 – 7,97 (m, 2H), 7,67 – 7,39 (m, 3H), 7,46 – 7,05 (m, 5H), 6,99 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,95 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 0,5H), 4,55 (d, *J* = 13,3 Hz, 0,5H), 4,35 (dd, *J* = 6,0; 4,1 Hz, 0,5H), 4,31 (dd, *J* = 6,6; 3,9 Hz, 0,5H), 3,89 – 3,29 (m, 13H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 1,5H), 1,65 – 1,57 (m, 0,5H), 1,46 – 1,35 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 12,9 Hz, 0,5H), 0,98 (d, *J* = 12,3 Hz, 0,5H).

Exemplo 326: 4-Cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona



[00770] *Etapa 1: Cloridrato de (S)-4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona:* A uma solução de *terc*-butila (*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (100 mg, 0,252 mmol) em DCM (2,5 mL),

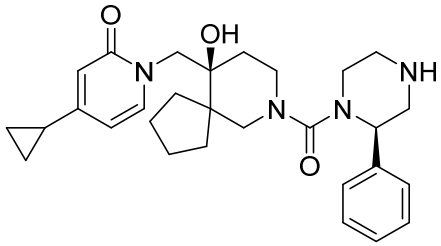
adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (1,26 mL, 5.04 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas antes que a suspensão resultante fosse concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (84 mg, quantitativo) como um sólido cristalino esbranquiçado. Esse material foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. LCMS (Método A): RT = 0,35 min., *m/z* = 297, 299 [M-Cl]+.

[00771] Etapa 2: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (37,4 mg, 0,126 mmol) em DCM (2,5 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (0,102 mL, 1,26 mmol). Depois de 20 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (99,2 mg, 0,378 mmol) em DCM (2,5 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 20 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 3 horas, a mistura de reação foi transferida com uma seringa para um balão contendo cloridrato de (S)-4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona (84 mg, 0,252 mmol) antes de DIPEA (0,132 mL, 0,756 mmol) ser adicionado. Após agitação à temperatura ambiente por 4 dias, a reação não havia atingido a conversão total, assim, a uma solução de trifosgênio (18,7 mg, 0,063 mmol) em DCM (1,25 mL) a 0 ºC, em um balão separado, adicionou-se piridina (51 µL, 0,630 mmol). Depois de 20 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (49,6 mg, 0,189 mmol) em DCM (1,25 mL) à nova reação e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 20 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente por 3 horas, a solução resultante foi adicionada à primeira reação. Depois de 16 horas adicionais, adicionou-se NaHCO3(aq) saturado (15 mL) e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo

foi purificado por cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; seguido por EtOAc 0%; depois 25%; depois 50% em ciclo-hexano (isocrático)) para fornecer o composto do título (133 mg, 90%) como espuma amarela brilhante. LCMS (Método A): RT = 1,62 min., *m/z* = 585, 587 [M+H]+.

[00772] Etapa 3: 4-Cloro-1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona: A uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,0171 mmol) em DCM (0,5 mL), adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,25 mL, 1 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de HCl, adicionou-se DCM (10 mL) e hidrogenocarbonato de sódio(aq) saturado (2 mL). A mistura foi agitada, e as fases foram separadas usando um separador de fases. A fase aquosa foi adicionalmente extraída com DCM (2 x 10 mL) usando o separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes (MeOH 0-20% em DCM; seguido por cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (6,4 mg, 73%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,66 min., *m/z* = 485, 487 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 4H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,4; 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,57 – 3,49 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,91 – 2,85 (m, 2H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 1,83 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 14,0; 4,7 Hz, 1H), 1,04 (dt, J = 13,5; 6,7 Hz, 1H). NH não visível.

Exemplo 327: 4-Ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

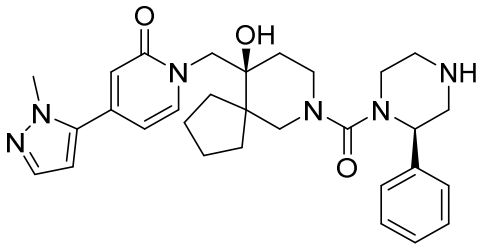


[00773] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-ciclopropil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 0,0342 mmol), éster MIDA do ácido ciclopropilborônico (13,5 mg, 0,0684 mmol), tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfônio (3,8 mg, 10,3 µmol) e acetato de paládio(II) (1,2 mg, 5,13 µmol) em tolueno (0,3 mL) e água (0,06 mL), aquecidos a 100 ºC (banho de óleo) por 17 horas e 35 min para fornecer o composto do título (18,6 mg, 92%) como vidro incolor. LCMS (Método A): RT = 1,47 min., *m/z* = 591 [M+H]+.

[00774] Etapa 2: 4-Ciclopropil-1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-ciclopropil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (18,6 mg, 0,0315 mmol) em TFA (0,15 mL) e DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, adicionou-se DCM (10 mL) e NaHCO3(aq) saturado (5 mL) e a mistura foi agitada. As fases foram separadas usando um separador de fases e a fase aquosa foi adicionalmente extraída com DCM (2 x 10 mL) usando o separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (MeOH 0-

20% em DCM) para fornecer o composto do título (15,2 mg, 96%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,70 min., *m/z* = 491 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 7,1; 2,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 2H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,62 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,34 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 1,13 – 0,96 (m, 4H), 0,78 – 0,73 (m, 2H). NH não visível.

Exemplo 328: 1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

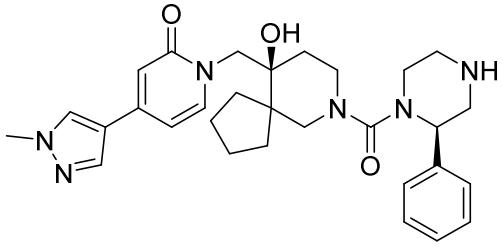


[00775] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 0,0342 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,2 mg, 0,0684 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,71 µmol) e carbonato de sódio (10,9 mg, 0,103 mmol) em 1,4-dioxano (0,3 mL) e água (0,1 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (19,2 mg, 89%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método B): RT = 1,35 min., *m/z* = 631 [M+H]+.

[00776] Etapa 2: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-

((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (19,2 mg, 0,0304 mmol) em TFA (0,15 mL) e DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (14,4 mg, 87%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,62 min., *m/z* = 531 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 4H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,1; 2,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 13,2; 5,0 Hz, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,27 (br, s, 1H), 1,89 – 1,83 (m, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 6H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,22 – 1,16 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 13,8; 7,3 Hz, 1H).

Exemplo 329: 1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

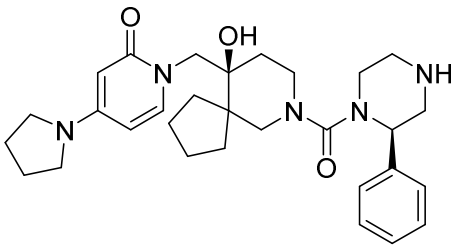


[00777] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando *terc*-butila (R)-4-((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-

carboxilato (20 mg, 0,0342 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,2 mg, 0,0684 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (1,5 mg, 1,71 µmol) e carbonato de sódio (10,9 mg, 0,103 mmol) em 1,4-dioxano (0,3 mL) e água (0,1 mL), sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos, para fornecer o composto do título (20,3 mg, 94%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método B): RT = 1,32 min., *m/z* = 631 [M+H]+.

[00778] Etapa 2: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato) (20,3 mg, 0,0322 mmol) em TFA (0,15 mL) e DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (15 mg, 86%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,59 min., *m/z* = 531 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,1; 2,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,31 (br, s, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,63 – 1,40 (m, 6H), 1,33 – 1,25 (m, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 13,7; 6,8 Hz, 1H).

Exemplo 330: 1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1*H*)-ona

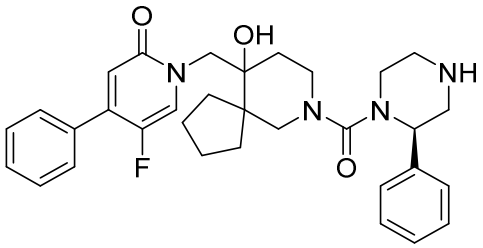


[00779] Etapa 1: *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)piridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)piridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (20 mg, 0,0342 mmol) e pirrolidina (28 µL, 0,342 mmol) em 1,4-dioxano (0,34 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 30 minutos antes de pirrolidina (28 µL, 0,342 mmol) ser adicionada, e a mistura de reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 120 ºC por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi purificada diretamente por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (19,6 mg, 92%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método B): RT = 1,43 min., *m/z* = 620 [M+H]+.

[00780] Etapa 2: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)piridin-1(2H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (19,6 mg, 0,0316 mmol) em TFA (0,15 mL) e DCM (0,3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (14 mg, 84%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 0,69 min., *m/z* = 520 [M+H]+.

RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 7,6; 2,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 6H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,95 – 2,84 (m, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,28 (br, s, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 4H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,28 – 1,21 (m, 1H), 1,13 – 1,00 (m, 2H).

Exemplo 331: 5-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00781] *Etapa 1: 2-Cloro-5-fluoro-4-fenilpiridina:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1,03 g, 4,00 mmol), ácido fenilborônico (512 mg, 4,20 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (169 mg, 0,200 mmol) e carbonato de sódio (848 mg, 8,00 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) e água (5 mL), agitados a 80 ºC por 16 horas e 40 minutos, utilizando cromatografia flash duas vezes (EtOAc 0%, depois 5% em ciclo-hexano; seguido por DCM 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (725 mg, 87%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método A): RT = 1,64 min., *m/z* = 208, 210 [M+H]+.

[00782] *Etapa 2: 5-Fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de 2-cloro-5-fluoro-4-fenilpiridina (100 mg, 0,482 mmol) e acetato de sódio (198 mg, 2,41 mmol) em ácido acético (1,6 mL), em um tubo fechado com uma tampa com rosca, foi agitada a 140 ºC por 2 horas. Adicionou-se água (0,8 mL) e a reação foi agitada a 140 ºC por 4 horas. A mistura de reação foi transferida para um tubo de micro-ondas de 2-5 mL e aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 160 ºC por 16 horas. A reação foi aquecida sob a

irradiação de micro-ondas a 180 ºC por 1 hora. A mistura de reação foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 200 ºC por 20 horas. Após permanecer em repouso por 20 minutos, o produto começou a precipitar e água (2 mL) foi adicionada. Depois de agitado por 30 minutos, o produto foi isolado por filtração. O produto foi lavado com água (3 x 5 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (71 mg, 77%) como um sólido cristalino incolor. LCMS (Método B): RT = 0,85 min., *m/z* = 190 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 11,29 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H).

[00783] *Etapa 3: terc*-butila *10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 5-fluoro-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (66,8 mg, 0,353 mmol), Epóxido 2 (113 mg, 0,424 mmol) e carbonato de césio (126 mg, 0,388 mmol) em DMF (1,8 mL) a 90 ºC por 16 horas para fornecer o composto do título (63 mg, 39%) como vidro incolor. LCMS (Método B): RT = 1,51 min., *m/z* = 401 [M-buteno+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 6,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 3H), 1,90 (dt, *J* = 13,4; 6,9 Hz, 1H), 1,71 – 1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,40 – 1,35 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 15,4 Hz, 2H).

[00784] *Etapa 4: 5-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butila 10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (92 mg, 0,202 mmol) em TFA (1 mL) e DCM (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 25 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os

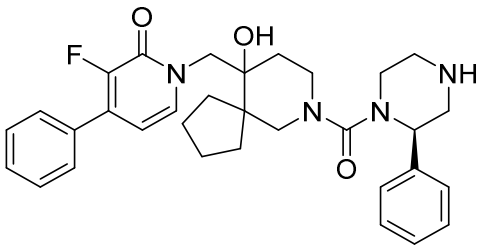
eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (41,2 mg, 57%) como sólido bege. LCMS (Método B): RT = 0,74 min., *m/z* = 357 [M+H]+.

[00785] Etapa 5: *terc*-butila (3R)-4-(10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (6,2 mg, 0,0209 mmol) em THF (0,42 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (17 µL, 0,210 mmol). Depois de 30 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (16,6 mg, 0,0633 mmol) em THF (0,42 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 20 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas, 5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (8 mg, 0,0224 mmol) e DIPEA (37 µL, 0,211 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 horas antes de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (aq) (15 mL) ser adicionada, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-10% em EtOAc) para fornecer o composto do título (13,4 mg, 92%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método A): RT = 1,77 min., *m/z* = 645 [M+H]+.

[00786] Etapa 6: 5-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (3R)-4-(10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (13,4 mg, 0,0208 mmol) em TFA (0,1 mL) e DCM (0,2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada

diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (10,4 mg, 88%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,91 min., *m/z* = 545 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,96 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 7,33 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,55 (d, J = 1,9 Hz, 0,5H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 0,5H), 4,91 (s, 0,5H), 4,90 (s, 0,5H), 4,58 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,28 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 3,38 – 2,98 (m, 4H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,97 – 2,86 (m, 3H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,40 (m, 6H), 1,34 – 1,19 (m, 2H), 1,14 – 1,04 (m, 1H). NH não visível.

Exemplo 332: 3-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



[00787] *Etapa 1: 2-Cloro-3-fluoro-4-fenilpiridina:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 5, usando 2-cloro-3-fluoro-4-iodopiridina (980 mg, 3,80 mmol), ácido fenilborônico (487 mg, 3,99 mmol), Pd(dppf)Cl2•DCM (161 mg, 0,190 mmol) e carbonato de sódio (806 mg, 7,61 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) e água (5 mL), agitados a 80 ºC por 19 horas e 30 minutos e utilizando cromatografia flash (DCM 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (722 mg, 91%) como um sólido cristalino de cor bege. LCMS (Método A): RT = 1,59 min., *m/z* = 208, 210 [M+H]+.

[00788] *Etapa 2: 3-Fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma suspensão de 2-cloro-3-fluoro-4-fenilpiridina (100 mg, 0,482 mmol) em ácido acético

(1,2 mL) e água (1,2 mL) foi aquecida sob a irradiação de micro-ondas a 220 ºC por 1 hora. À suspensão resultante, adicionou-se água (5 mL) e o produto foi isolado por filtração. O produto foi lavado com água (3 x 5 mL) e seco em um forno a vácuo a 50 ºC para fornecer o composto do título (79,3 mg, 87%) como um sólido incolor. LCMS (Método A): RT = 0,80 min., *m/z* = 190 [M+H]+.

[00789] *Etapa 3: terc*-butila *10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato:* Preparado de acordo com o Procedimento geral 2, usando 3-fluoro-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (79,3 mg, 0,419 mmol), Epóxido 2 (134 mg, 0,503 mmol) e carbonato de césio (150 mg, 0,461 mmol) em DMF (2,1 mL) a 90 ºC por 16 horas e 35 minutos para fornecer o composto do título (183,6 mg, 95%) como uma espuma bege claro. LCMS (Método A): RT = 1,67 min., *m/z* = 457 [M+H]+.

[00790] *Etapa 4: 3-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:* Uma solução de *terc*-butilaa 10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato (183,6 mg, 0,402 mmol) em TFA (2 mL) e DCM (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos antes que a mistura de reação fosse carregada em um cartucho SCX-2 de 2 g que foi pré-equilibrado com DCM/MeOH 1:1. O cartucho foi lavado com DCM/MeOH 1:1 (60 mL) antes que o produto fosse eluído com DCM/NH3 7 M 1:1 em MeOH (30 mL). Os eluentes básicos foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (133,5 mg, 93%) como um sólido bege. LCMS (Método A): RT = 0,63 min., *m/z* = 357 [M+H]+.

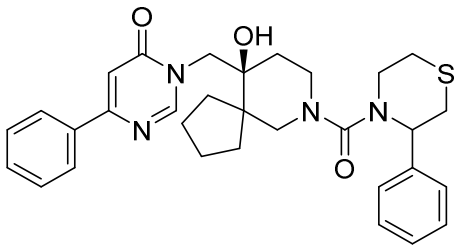
[00791] Etapa 5: *terc*-butila (3R)-4-(10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato: A uma solução de trifosgênio (6,2 mg, 0,0210 mmol) em MeCN (0,42 mL) a 0 ºC, adicionou-se piridina (17 µL, 0,210 mmol). Depois de 30 minutos, adicionou-se uma solução de *terc*-butila (R)-3-

fenilpiperazina-1-carboxilato (16,6 mg, 0,0631 mmol) em MeCN (0,42 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 20 minutos adicionais antes de ser deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas, 3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,0421 mmol) e DIPEA (37 µL, 0,210 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas antes de NaHCO3(aq) saturado (15 mL) ser adicionado, e a mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 10 mL) usando um separador de fases. As fases orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 0-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (22,9 mg, 84%) como uma espuma esbranquiçada. LCMS (Método A): RT = 1,77 min., *m/z* = 645 [M+H]+.

[00792] Etapa 6: 3-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Uma solução de *terc*-butila (3R)-4-(10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (22,9 mg, 0,0355 mmol) em TFA (0,18 mL) e DCM (0,36 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 35 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em EtOAc) para fornecer o composto do título (17,4 mg, 87%) como um sólido esbranquiçado após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,90; 0,91 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 545 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 7,65 – 7,46 (m, 5H), 7,37 – 7,22 (m, 5H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 0,5H), 4,75 (s, 0,5H), 4,66 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,61 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,27 (t, J = 5,3 Hz, 0,5H), 3,70 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,66 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,39

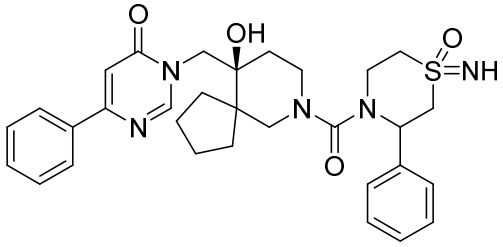
– 2,55 (m, 9H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,66 – 1,39 (m, 6H), 1,36 – 1,19 (m, 2H), 1,16 – 1,03 (m, 1H). NH não visível.

Exemplo 333: (*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00793] Uma mistura de cloreto de (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (24 mg, 0,060 mmol), 2-feniltiomorfolina (32 mg, 0,180 mmol) e DIPEA (31 μL, 0,180 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 48 horas, os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (EtOAc 10-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (17 mg, 52%) como vidro transparente. LCMS (Método A): RT = 1,58 min., *m/z* = 545 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,89-4,77 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,27-2,92 (m, 6H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,63-1,24 (m, 9H), 1,15-1,07 (m, 1H).

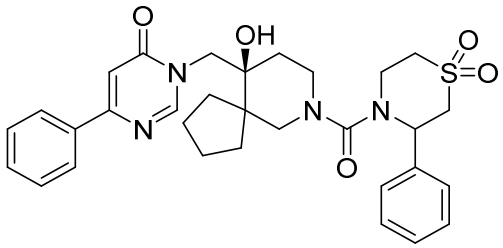
Exemplo 334: 3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(1-imino-1-oxido-3-fenil-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00794] A uma mistura de (*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (5 mg,

0,0092 mmol) e carbamato de amônio (1,4 mg, 0,018 mmol) em MeOH (0,5 mL), adicionou-se (diacetoxi-iodo)benzeno (7,4 mg, 0,029 mmol). A mistura de reação foi agitada em um balão aberto por 2 horas. Adicionou-se mais carbamato de amônio (6 equiv.) e (diacetoxi-iodo)benzeno (7,5 equiv.) e a reação prosseguiu por 2 horas adicionais. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi carregado seco em sílica e purificado por cromatografia flash (EtOAc 20-100% em ciclo-hexano; depois MeOH 0-20% em DCM) para fornecer o composto do título (5 mg, 95%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método A): RT = 1,1 min., *m/z* = 576 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,45 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,39-7,16 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,65-4,46 (m, 2H), 3,82-3,38 (m, 6H), 3,24-3,01 (m, 4H), 1,92-1,66 (m, 2H), 1,64-1,24 (m, 7H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,07-0,82 (m, 2H).

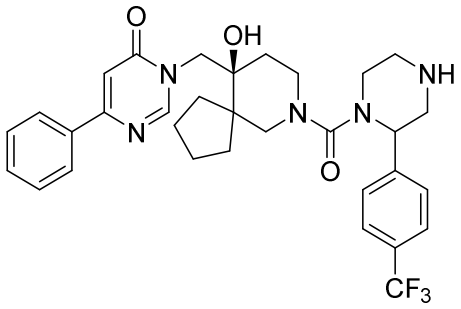
Exemplo 335: (*S*)-3-((7-(1,1-Dioxido-3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00795] (*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (9 mg, 0,017 mmol) foi dissolvida em DCM (2 mL) e mCPBA (<77% puro) (9 mg, 0,036 mmol) foi adicionado à solução agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi carregada em uma coluna de sílica e purificada por cromatografia flash (EtOAc 20-100% em ciclo-hexano) para fornecer o composto do título (6 mg, 63%) como um sólido branco após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 1,24 min., *m/z* = 577 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,44 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (ddd, *J* = 24,3; 9,2; 3,8

Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 38,6; 13,6 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,63-3,35 (m, 5H), 3,27-3,04 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,63-1,27 (m, 6H), 1,23-1,14 (m, 1H), 1,09-0,87 (m, 2H).

Exemplo 336: 3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



[00796] Etapa 1: *terc*-butila 4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato: Preparado de acordo com o Procedimento geral 9, usando cloreto de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonila (7,3 mg, 0,0180 mmol), *terc*-butila 3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato (8,9 mg, 0,0271 mmol) e DIPEA (9,5 µL, 0,0541 mmol) em DMF (0,5 mL) for 40 h para fornecer o composto do título (3,2 mg, 25%) como película incolor. LCMS (Método A): RT = 1,84 min., *m/z* = 696 [M+H]+.

[00797] Etapa 2: 3-(((10S)-10-Hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Uma solução de *terc*-butila 4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato (3,2 mg, 0,00460 mmol) em TFA (0,25 mL) e DCM (0,5 mL) foi agitada por 10 minutos antes que a mistura de reação fosse concentrada sob pressão reduzida. Ao sal de TFA, foram adicionados DCM (1 mL) e trietilamina (1 mL) e a solução resultante foi purificada diretamente por cromatografia flash (Cartucho Biotage KP-NH de 11 g, EtOAc 0-100% em ciclo-hexano depois MeOH 0-20% em EtOAc)

para fornecer o composto do título (2,6 mg, 91%) como um sólido incolor após a liofilização. LCMS (Método B): RT = 0,97; 0,98 min. (2 diastereoisômeros), *m/z* = 596 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 4,83 (s, 0,5H), 4,82 (s, 0,5H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,56 (d, J = 14,9 Hz, 0,5H), 4,35 (dd, J = 6,2; 4,1 Hz, 0,5H), 4,32 (dd, J = 6,5; 4,0 Hz, 0,5H), 3,67 – 3,52 (m, 2H), 3,38 – 2,99 (m, 4H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,97 – 2,83 (m, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,65 – 1,37 (m, 6H), 1,29 – 1,17 (m, 2H), 1,11 – 0,99 (m, 1H). NH não visível.

[00798] Os Exemplos na tabela a seguir foram preparados do mesmo modo que muitos dos Exemplos anteriores, exceto pela troca do reagente piperazina para reação de formação de ureia e/ou do reagente contendo boro para a reação de Suzuki e/ou da amina reagente para a reação de SNAr. Na maioria dos casos, os reagentes estavam disponíveis comercialmente ou eram acessíveis por meio de um procedimento da literatura. Em outros casos, um procedimento experimental é fornecido ou um é feita referência a um procedimento geral.

[00799] Os Exemplos 337, 358, 367, 368, 369, 370, 373, 379, 380 e 390 foram preparados do mesmo modo que o Exemplo 320. Os Exemplos 396 e 397 foram também preparados do mesmo modo que o Exemplo 320, exceto que usando ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila e ((2*S*,4*R*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato de *terc*-butila, respectivamente.

[00800] Os Exemplos 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 349, 350, 353, 354, 355, 356, 360, 364, 365, 366, 371, 375, 376, 377, 378, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388 e 392 foram preparados do mesmo modo que o Exemplo 289. Para o Exemplo 343, usou-se éster MIDA do ácido 2-tiofenoborônico. Para os Exemplos 377 e 378, usou-se éster MIDA do ácido ciclopropilborônico.

[00801] Os Exemplos 348, 351, 352, 357, 359, 361, 363 e 389 foram preparados do mesmo modo que o Exemplo 290. Para os Exemplos 351, 352, 357, 359, 361, 363 e 389, usou-se o sal de HCl da amina reagente e DIPEA (1-2 equiv.) foi usado adicionalmente no procedimento SNAr.

[00802] O Exemplo 362 foi preparado do mesmo modo que o Exemplo 328.

[00803] Os Exemplos 372 e 393 foram preparados do mesmo modo que Exemplo 333. O reagente piperazina usado para o Exemplo 372 foi (*R*)-5-fenilpiperazin-2-ona que foi preparada usando o procedimento em WO2011067306 (aqui incorporado por referência) para a preparação de (*S*)-5-fenilpiperazin-2-ona, exceto que usando (*R*)-1-feniletano-1,2-diamina como material de partida para obter o material enantiomérico. O Exemplo 393 foi preparado usando (*R*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina cuja síntese é descrita abaixo.

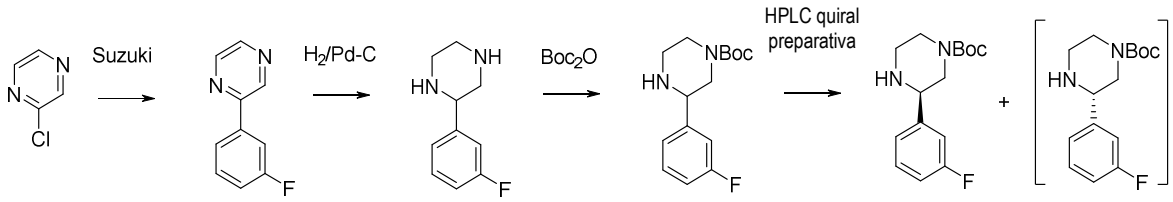
[00804] Os Exemplos 374 e 391 foram preparados do mesmo modo que o Exemplo 287.

[00805] O Exemplo 394 foi preparado do mesmo modo que o Exemplo 335.

[00806] O Exemplo 395 foi preparado do mesmo modo que o Exemplo 334.

[00807] Em vários desses Exemplos, usou-se como reagente piperazina substituída na reação de formação de ureia. Os Exemplos 355, 356, 375 e 377 usaram *terc*-butila (*R*)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato como o reagente piperazina. Esse foi preparado de acordo com o método seguinte que foi adaptado do procedimento na literatura descrito em US20150105397, que é aqui incorporado por referência.

Síntese de fenil-piperazina substituída protegida com *N*-Boc de exemplo: *terc*-butila (*R*)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato



[00808] *Etapa 1: 2-(3-Fluorofenil)pirazina:* Pd(dppf)Cl2 (2,57 g, 3,1 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada pré-desgaseificada (borbulhamento com nitrogênio) de 2-cloropirazina (6,00 g, 52,4 mmol), ácido *m*-fluoro-fenilborônico (8,80 g, 62,9 mmol) e fosfato de potássio, tribásico (33,4 g (157 mmol) em 1,4-dioxano (100 mL)/água (30 mL). A mistura de reação foi agitada a 90 ºC por 12 horas. Os solventes foram removidos *in vacuo*, o resíduo foi repartido entre MTBE e água, e separado. A fase orgânica foi lavada com solução de carbonato de potássio (aq) 10% p/v e concentrada. O resíduo restante foi recristalizado com hexano para fornecer o composto do título (5,50 g, 60%). RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,32 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,06 – 7,93 (m, 2H), 7,60 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H).

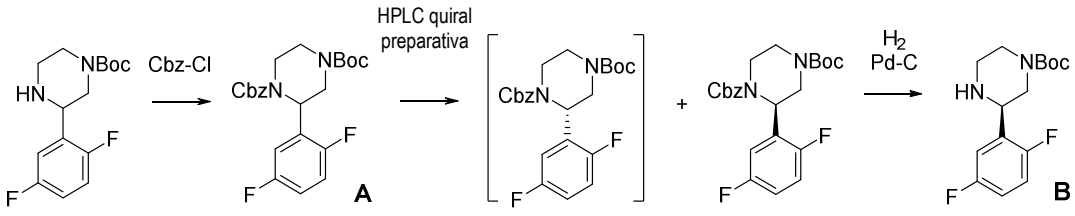
[00809] *Etapa 2: 2-(3-Fluorofenil)piperazina:* Uma solução de 2-(3-fluorofenil)pirazina (5,50 g, 31,6 mmol) e paládio sustentado em carbono 10% p/p (0,55 g) em metanol (100 mL) e ácido acético (20 mL) foi esvaziada/preenchida com hidrogênio antes de ser agitada sob hidrogênio (1 atm.) por 4 dias. A mistura de reação foi evaporada, dissolvida em água e filtrada, depois extraída usando acetato de etila. A fase orgânica foi convertida em fortemente alcalina com solução de hidróxido de sódio (aq) e extraída usando acetato de etila (x 3). A fase orgânica foi seca (Na2SO4) e os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (3,30 g, 58%). LCMS (Método C): RT = 0,18 min., *m/z* = 181 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,2; 2,9 Hz, 1H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 3H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,67 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H).

[00810] *Etapa 3: terc*-butila *3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato:*

Boc2O (3,31 g, 15,2 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(3-fluorofenil)piperazina (2,60 g, 14,4 mmol) em DCM (100 mL) a -10 ºC. Depois de 10 horas, a mistura de reação foi evaporada e purificada por cromatografia flash para fornecer o composto do título (3,50 g, 88%). LCMS (Método C): RT = 0,99 min., *m/z* = 181 [M-Boc+H]+. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,35 (dd, *J* = 8,3; 6,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (dt, *J* = 9,2; 4,4 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 3,58 (dd, *J* = 10,6; 3,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,60 (td, *J* = 11,9; 3,1 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

[00811] *Etapa 4:* *terc*-butila *(R)-3-(3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato:* Ver Exemplo 320, Etapa 1 para as condições de separação por HPLC quiral preparativa.

[00812] Os compostos a seguir foram preparados do mesmo modo, mas, em alguns casos, requerem proteção adicional por Cbz do NH restante, pois esses compostos di-protegidos eram mais fáceis de separar por HPLC quiral preparativa em tais casos, seguido pela desproteção de *N*-Cbz sob condições padrão (ver abaixo), por exemplo, *terc*-butila (*R*)-3-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato (1-benzil 4-(*terc*-butila) (*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato: [α]D20 = +68,0 (c 0,5 em CHCl3); Exemplos 373, 374, 376, 378, 386, 387, 388 e 389). Em outros exemplos, foram usados *terc*-butila (*R*)-3-(2,3-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato ([α]D20 = +23,0 (c 0,2 em MeOH); Exemplo 367), *terc*-butila (*R*)-3-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato ([α]D20 = +17,2 (c 0,2 em MeOH); Exemplo 368) e *terc*-butila (*R*)-3-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (1-benzil 4-(*terc*-butila) (*R*)-2-(4-fluorofenil)piperazina-1,4-dicarboxilato: [α]D20 = -64.3 (c 0,5 in CHCl3); Exemplo 369).



[00813] *Procedimento geral para proteção com N-Cbz:* A uma solução

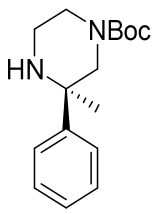
agitada contendo a 4-*N*-Boc-2-arilpiperazina (14 mmol) e trimetilamina (1,71 g, 17 mmol) em THF (100 mL) a -10 ºC, adicionou-se cloroformato de benzila (2,40 g, 14 mmol). Depois de 3 horas, a mistura de reação foi filtrada, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto protegido com *N*-Cbz (por exemplo, **A** no esquema acima).

[00814] *Procedimento geral para desproteção de N-Cbz:* A uma solução do composto protegido com *N*-Cbz (4 mmol) em MeOH (60 mL), adicionou paládio sustentado em carbono 5% (10% p/p). A mistura de reação foi esvaziada e preenchida com hidrogênio e a reação foi deixada agitar sob hidrogênio (1 atm.) à temperatura ambiente. Depois de 24 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi repartido entre DCM e solução de NaOH (aq) 1M e separados. A fase orgânica foi seca (Na2SO4), filtrada, e os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto *N*-H (por exemplo, **B** no esquema acima) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[00815] As piperazinas racêmicas 2-(3,4-difluorofenil)piperazina (Exemplo 379) e 2-(3,5-difluorofenil)piperazina (Exemplo 380) foram preparadas usando a mesma química, mas sem a etapa de HPLC quiral preparativa.

[00816] O Exemplo 380 usou *terc*-butila (*R*)-3-metil-3-fenilpiperazina-1-carboxilato como a piperazina reagente que foi preparada usando o procedimento seguinte.

terc-butila (*R*)-3-metil-3-fenilpiperazina-1-carboxilato



[00817] Etapa 1: Cloridrato de (*R*)-metil 2-amino-2-fenilpropanoate: SOCl2 (20 mL) foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de ácido

(*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (disponível comercialmente) (18,7 g, 70,4 mmol) em MeOH (300 mL). A mistura foi submetida ao refluxo durante a noite. Os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (15,2 g, quantitativo) como um sólido branco que foi usado na etapa seguinte sem purificação. LCMS (Método C): RT = 0,69 min., *m/z* = 180 [M-Cl]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 9,38 (br s, 3H), 7,66 – 7,28 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

[00818] Etapa 2: (*R*)-2-(2-cloroacetamido)-2-fenilpropanoato de metila: Cloreto de cloroacetila (1,97 mL, 24,8 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de cloridrato de 2-amino-2-fenilpropanoato de (*R*)-metila (5,35 g, 24,8 mmol) e Et3N (8,7 mL, 62,5 Mmol) em 1,4-dioxano (100 mL). Depois de 16 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi repartido entre EtOAc e salmoura, separado, extraído e concentrado. O resíduo foi purificado usando cromatografia flash para fornecer o composto do título (2,79 g, 44%) como um sólido cristalino amarelo claro. LCMS (Método C): RT = 1,28 min., *m/z* = 254 [M-H]-. RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ 7,54 (br s, 1H), 7,46 – 7,20 (m, 5H), 3,99 – 3,81 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

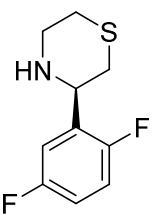
[00819] *Etapa 3: (R)-2-(2-azidoacetamido)-2-fenilpropanoato de metila:* (*R*)-2-(2-cloroacetamido)-2-fenilpropanoato de metila (2,79 g, 10,9 mmol) e NaN3 (3 g, 46,1 mmol) em DMF (50 mL) foram agitados a 80 ºC. Depois de 16 horas, a mistura resultante foi diluída com salmoura e extraída usando EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (x 2), seca (Na2SO4) e os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (1,89 g, 66%) como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[00820] *Etapa 4: (R)-3-Metil-3-fenilpiperazina-2,5-diona:* (*R*)-2-(2-azidoacetamido)-2-fenilpropanoato de metila (779 mg, 2,97 mmol) foi dissolvido em MeOH (20 mL), adicionou-se paládio sustentado em carbono

5% p/p (100 mg) e a mistura foi hidrogenada com H2 com pressão por balão durante a noite. Depois de concluída a reação, a mistura foi aquecida ao refluxo e o catalisador foi removido por filtração da solução quente. Os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer o composto do título (559 mg, 92%) como um sólido incolor. LCMS (Método C): RT = 0,80 min., *m/z* = 205 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,84 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 – 7,22 (m, 5H), 3,58 (dd, *J* = 17,6, 3,6 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H).

[00821] *Etapa 5: terc*-butila *(R)-3-metil-3-fenilpiperazina-1-carboxilato:* (*R*)-3-Metil-3-fenilpiperazina-2,5-diona (559 mg, 2,74 mmol) e LiAlH4 (417 mg, 11,0 mmol) foram submetidos ao refluxo em THF. Depois de 4 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e bruscamente com água. Os sólidos foram removidos por filtração, a solução resultante foi seca (Na2SO4) e os solventes foram removidos *in vacuo* para fornecer *terc*-butila (*R*)-3-metil-3-fenilpiperazina-1-carboxilato (MS-ES(+): *m/z* 177 [M+H]+) que foi dissolvido em THF (10 mL), resfriado até 0 ºC, e Boc2O (665 mg, 2,74 mmol) foi adicionado de porção em porção. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 16 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (208 mg, 28%. LCMS (Método C): RT = 0,92 min., *m/z* = 277 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,51 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,21 (m, *J* = 13,2; 6,6 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,70 – 3,45 (m, 2H), 3,19 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,95 – 2,56 (m, 2H), 1,56 – 1,39 (m, 9H), 1,33 (s, 3H).

(*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina

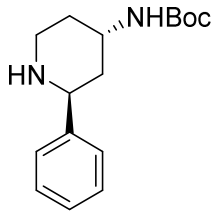


[00822] *Etapa 1: 3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina:* A 2-

(((trimetilsilil)metil)tio)etan-1-amina [SLAP TM, disponível comercialmente] (1,50 g, 9,2 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se 2,5-difluorobenzaldeído (1,31 g, 9,2 mmol) e peneiras moleculares recém-secas (2 g). A mistura de reação foi agitada por 24 horas, filtrada e evaporada até a secura. Ao sólido restante, adicionou-se tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (0,36 g, 0,94 mmol) e TMSOTf (2,65 g, 12 mmol), seguidos por acetonitrila (80 mL) e 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (8 mL). A mistura de reação foi irradiada usando uma lâmpada LED azul (100 W, $\lambda \approx 365$ nm). Depois de 12 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura, o resíduo restante foi dissolvido em MTBE (30 mL) e lavado com solução saturada de hidróxido de sódio (aq). Depois da separação, a fase orgânica foi seca (Na2SO4), os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (1,20 g, 61%). LCMS (Método C): RT = 0,80 min., *m/z* = 216 [M+H]+. RMN 1H (CDCl3): δ 7,22 (m, *J* = 4 Hz, 1H), 6,82 – 7,01 (m, *J* = 4 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2,82 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,71 (s, 1H).

[00823] *Etapa 2: (R)-3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina:* 3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina foi resolvido por HPLC quiral, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Chiralpak AD-H (20 mm x 250 mm, 5 μm) com condições isocráticas do solvente: hexano/IPA/MeOH 90:5:5. O primeiro material eluído forneceu (*S*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina: [α]D20 = +60,2 (c 0,25 em MeOH). Pureza quiral: RT = 12,1 min., 100% ee. O segundo material eluído forneceu (*R*)-3-(2,5-difluorofenil)tiomorfolina (550 mg): [α]D20 = -56,3 (c 0,25 em MeOH). Pureza quiral: RT = 18,2 min., 99,6% ee.

terc-butila ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato



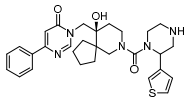
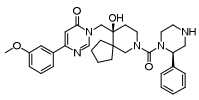
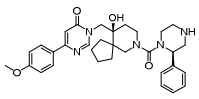
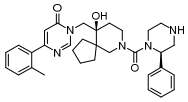
[00824] *Etapa 1: rac-N-((2S,4S)-2-Fenil-1-tosilpiperidin-4-il)acetamida:* A uma solução bem agitada de *N*-(but-3-en-1-il)-4-metilbenzenossulfonamida (10,3 g, 46 mmol) e benzaldeído (4,85 g, 46 mmol) em DCM (200 mL) a 0 ºC, adicionou-se ácido trifluorometanossulfônico de porção em porção (8,23 g, 55 mmol). Depois de 4 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi repartido entre DCM e solução saturada de carbonato de sódio (aq). A mistura bifásica foi separada, a fase orgânica foi lavada com água e seca (Na2SO4). Os solventes foram removidos no vácuo e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (10,2 g, 59%). LCMS (Método C): RT = 1,30 min., *m/z* = 373 [M+H]+. RMN 1H (500 MHz, CDCl3): δ 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,27 – 7,32 (m, 7H), 5,64 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,88 – 3,95 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 14 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1,56 (t, *J* = 14 Hz, 1H), 1,29 – 1,27 (m, 1H).

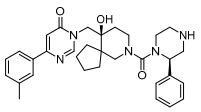
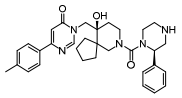
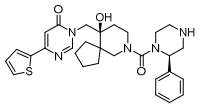
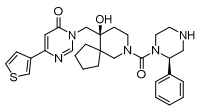
[00825] *Etapa 2: rac-terc-butila ((2S,4S)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato:* A uma solução de *rac-N*-((2*S*,4*S*)-2-fenil-1-tosilpiperidin-4-il)acetamida (5,00 g, 13,4 mmol) em metanol (100 mL), adicionou-se ácido clorídrico concentrado (25 mL). A mistura de reação foi submetida ao refluxo por 24 horas e, a seguir, foi evaporada até a secura. O resíduo restante foi repartido entre DCM e solução saturada de KOH (aq), separado e a fase orgânica foi lavada com água e seca (Na2SO4). A fase orgânica seca foi resfriada até 0 ºC e adicionou-se Boc2O (3,00 g, 13,8 mmol). Depois de 5 horas, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi dissolvido em metanol (100 mL). Adicionou-se magnésio em pó (3,5 g, 134 mmol). Depois de 24 horas, a mistura de reação foi evaporada até a secura, o

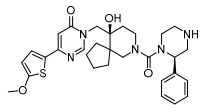
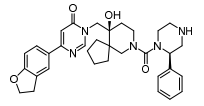
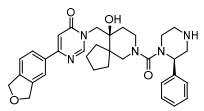
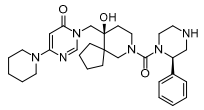
resíduo restante foi repartido entre DCM e solução saturada de KOH (aq), separado e a fase orgânica foi lavada com água e seca (Na2SO4). Os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo restante foi purificado por cromatografia flash para fornecer o composto do título (1,5 g, 54%). LCMS (Método C): RT = 0,94 min., *m/z* = 277 [M+H]+. RMN 1H (DMSO-*d*6): δ 7,18 – 7,36 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,70 – 2,89 (m, 2H), 1,56 – 1,62 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

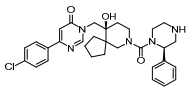
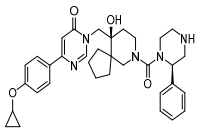
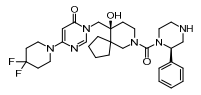
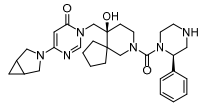
[00826] *Etapa 3: terc-butila ((2S,4S)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato:* *rac-terc*-butila ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato (845,3 mg) foi separado por cromatografia quiral em fluido supercrítico usando uma coluna Chiralpak IG (20 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: EtOH/CO2 15:85 (NH30,2% v/v). No entanto, notou-se que, aparentemente, havia outro par de estereoisômeros secundários, presentes em razão 9:1, em ambos os casos para os estereoisômeros que haviam sido separados. O primeiro material eluído foi *terc*-butila ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato/*terc*-butila ((2*S*,4*R*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato ~9:1. Esse material foi adicionalmente resolvido por cromatografia quiral em fluido supercrítico, e os estereoisômeros isolados foram obtidos usando uma coluna Lux i-Celulose-5 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm) com condições isocráticas do solvente: EtOH/CO2 20:80 (0,2% v/v NH3). O primeiro material eluído forneceu *terc*-butila ((2*S*,4*R*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato (28,2 mg). Pureza quiral (Método F): RT = 1,92 min., >95% de pureza isomérica. O segundo material eluído forneceu *terc*-butila ((2*S*,4*S*)-2-fenilpiperidin-4-il)carbamato (290 mg). Pureza quiral (Método F): RT = 2,08 min., >99% de pureza isomérica.

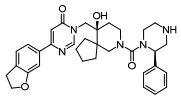
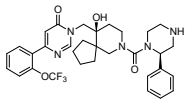
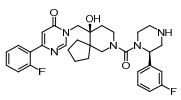
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*

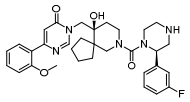
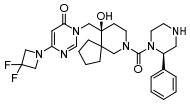
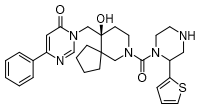
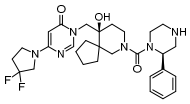
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
337		3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,05 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 3H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 3,27 – 2,91 (m, 7H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,72 – 1,10 (m, 10H).	(Método B) 0,84 min., 534 [M+H]+
338		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 – 8,43 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,89 (m, 3H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,44 (m, 5H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,25 – 1,17 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,87 min., 558 [M+H]+
339		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(4-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,42 (s, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 3H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,65 – 1,37 (m, 6H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,09 – 1,02 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,86 min., 558 [M+H]+
340		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*o*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,43 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 7H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,73 – 3,53 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,10 – 2,90 (m, 5H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,39 (m, 6H), 1,36 – 1,25 (m, 2H), 1,10 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,87 min., 542 [M+H]+

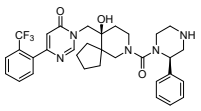
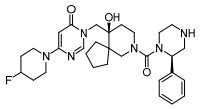
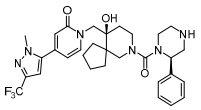
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
341		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 5H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,11 – 2,90 (m, 5H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,69 – 1,36 (m, 6H), 1,31 – 1,17 (m, 2H), 1,10 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,91 min., 542 [M+H]+
342		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*p*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,44 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 6H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 3,68 – 3,50 (m, 2H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 3,10 – 2,90 (m, 5H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,69 – 1,37 (m, 6H), 1,36 – 1,28 (m, 1H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 1,12 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,92 min., 542 [M+H]+
343		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,36 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 3,7; 1,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 5,0; 1,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,68 – 1,36 (m, 6H), 1,35 – 1,19 (m, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,83 min., 534 [M+H]+
344		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,38 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 3,0; 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 5,1; 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 5,1; 3,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 3H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,67 – 1,35 (m, 6H), 1,34 – 1,18 (m, 2H), 1,11 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,84 min., 534 [M+H]+

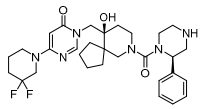
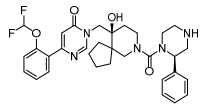
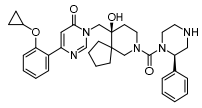
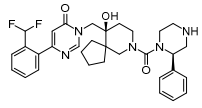
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
345		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(5-metoxitiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,30 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 3,11 – 2,91 (m, 5H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,66 – 1,43 (m, 5H), 1,43 – 1,26 (m, 2H), 1,23 – 1,16 (m, 1H), 1,09 – 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,87 min., 564 [M+H]+
346		6-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,40 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,18 (tt, *J* = 6,0; 2,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 4H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 3H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,36 (m, 6H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,17 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H).	(Método B) 0,86 min., 570 [M+H]+
347		6-(1,3-Dihidroisobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,05 (s, 4H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,67 – 1,37 (m, 6H), 1,37 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,11 – 1,02 (m, 1H). NH sinal não observado.	(Método B) 0,81 min., 570 [M+H]+
348		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,11 (s, 1H), 7,34 – 7,15 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 2,80 (m, 7H), 2,42 (br s, 1H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,68 – 1,40 (m, 11H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,29 – 1,23 (m, 1H), 1,17 – 1,09 (m, 1H), 1,05 – 0,97 (m, 1H).	(Método B) 0,86 min., 535 [M+H]+

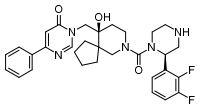
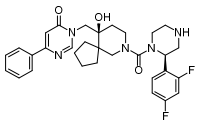
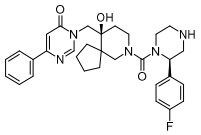
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
349		6-(4-Clorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,48 (m, 2H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 3,09 – 2,85 (m, 5H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,38 (m, 6H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 1,25 – 1,17 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H).	(Método B) 0,95 min., 562 [M+H]+
350		6-(4-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,42 (s, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,92 (tt, *J* = 6,1; 3,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,99 – 2,86 (m, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,66 – 1,16 (m, 8H), 1,07 (dd, *J* = 13,6; 6,6 Hz, 1H), 0,86 – 0,79 (m, 2H), 0,72 – 0,66 (m, 2H). NH sinal não observado.	(Método B) 0,97 min., 584 [M+H]+
351		6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,16 (s, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 5H), 5,54 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,73 – 3,59 (m, 4H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 2H), 3,06 – 2,89 (m, 5H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 4H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,63 – 1,42 (m, 5H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H), 1,18 – 1,12 (m, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,84 min., 571 [M+H]+
352		6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,08 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,77 – 3,47 (m, 4H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 5H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 1,16 – 1,09 (m, 1H), 1,07 – 0,99 (m, 1H), 0,78 – 0,71 (m, 1H), 0,12 – 0,06 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,79 min., 533 [M+H]+

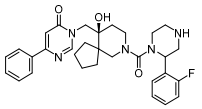
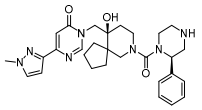
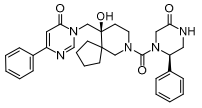
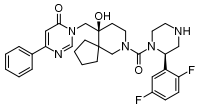
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
353		6-(2,3-Dihidrobenzofuran-6-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,41 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 4H), 7,18 (dq, *J* = 6,3; 3,9; 3,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 3H), 4,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 21,1; 13,8 Hz, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 4H), 3,03 (dt, *J* = 12,6; 5,2 Hz, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,67 – 1,16 (m, 8H), 1,07 (dt, *J* = 13,5; 6,6 Hz, 1H).	(Método B) 0,89 min., 570 [M+H]+
354		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 4H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 (dt, *J* = 11,2; 5,0 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,67 – 1,17 (m, 9H), 1,06 (dt, *J* = 13,6; 6,6 Hz, 1H). NH sinal não observado.	(Método B) 0,97 min., 612 [M+H]+
355		6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 (s, 1H), 8,04 (td, *J* = 8,1. 2,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 7,01 (td, *J* = 8,5; 2,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,70 – 1,38 (m, 6H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,27 – 1,22 (m, 1H), 1,13 – 1,03 (m, 1H).	(Método B) 0,91 min., 564 [M+H]+

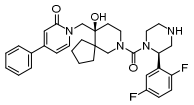
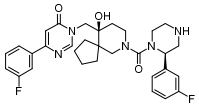
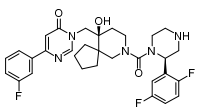
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
356		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,42 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8,4; 7,3; 1,8 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,0; 6,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,97 – 2,86 (m, 3H), 2,81 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,38 (m, 6H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 1,06 (dt, *J* = 13,4; 6,6 Hz, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,86 min., 576 [M+H]+
357		6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,17 (s, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 7,18 (tt, *J* = 5,6; 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 12,4 Hz, 5H), 4,29 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,64 – 1,41 (m, 5H), 1,41 – 1,22 (m, 2H), 1,17 – 1,09 (m, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 1H). NH sinal não observado.	(Método B) 0,78 min., 543 [M+H]+
358		3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-2-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 8,16 – 8,00 (m, 2H), 7,61 – 7,41 (m, 3H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,12 – 6,87 (m, 3H), 4,91 – 4,75 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 3,64 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 3,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,53 – 2,93 (m, 9H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,30 (br s, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,72 – 1,14 (m, 9H).	(Método B) 0,88 min., 534 [M+H]+
359		6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,16 (s, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,66 – 3,47 (m, 4H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 5H), 2,87 – 2,78 (m, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 2H (sinais sobrepõem-se com DMSO)), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,62 – 1,42 (m, 5H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H), 1,16 – 1,10 (m, 1H), 1,07 – 1,00 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,82 min., 557 [M+H]+

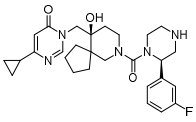
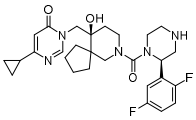
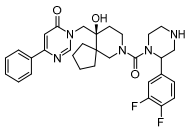
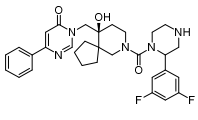
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
360		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,44 (s, 1H), 7,88 – 7,83 (m, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,44 – 3,15 (m, 2H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 3,12 – 2,89 (m, 5H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,68 – 1,44 (m, 5H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 1,10 – 1,01 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,92 min., 596 [M+H]+
361		6-(4-Fluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,13 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,98 – 4,81 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 4H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,08 – 2,88 (m, 5H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 3H), 1,74 – 1,63 (m, 2H), 1,62 – 1,41 (m, 5H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,83 min., 553 [M+H]+
362		1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona	7,82 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 7,1; 2,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 1H), 1,64 – 1,39 (m, 6H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 1,23 – 1,16 (m, 1H), 1,11 – 1,00 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0.93 min., 599 [M+H]+

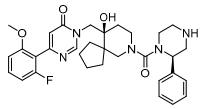
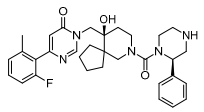
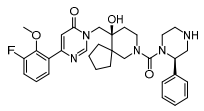
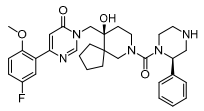
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
363		6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,14 (s, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,83 (m, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 4H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 5H), 2,87 – 2,76 (m, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,63 – 1,40 (m, 5H), 1,39 – 1,32 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 1H), 1,07 – 0,98 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,88 min., 571 [M+H]+
364		6-(2-(Difluorometoxi)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,12 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 (dt, *J* = 13,1; 5,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,10 – 2,90 (m, 5H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,67 – 1,38 (m, 6H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,20 (m, 1H), 1,09 – 1,01 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,92 min., 594 [M+H]+
365		6-(2-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,41 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,96 (tt, *J* = 6,2. 3,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,11 – 2,89 (m, 5H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,67 – 1,36 (m, 6H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 1H), 1,08 – 1,00 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 2H), 0,78 – 0,67 (m, 2H). NH não visível.	(Método B) 1,00 min., 584 [M+H]+
366		6-(2-(Difluorometil)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 3H), 7,52 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 3,11 – 2,89 (m, 5H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,39 (m, 6H), 1,35 – 1,22 (m, 2H), 1,10 – 1,02 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,97 min., 578 [M+H]+

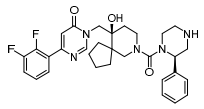
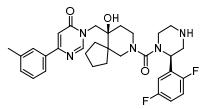
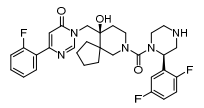
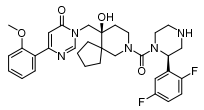
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
367		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,60 – 7,40 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,0; 3,6 Hz, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 4H), 2,68 (dd, *J* = 12,5; 9,1 Hz, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,67 – 1,34 (m, 6H), 1,29 – 1,17 (m, 2H), 1,03 – 0,95 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,95 min., 564 [M+H]+
368		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,03 (tt, *J* = 9,4; 2,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 3H), 4,85 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 6,8; 3,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,59 (dt, *J* = 13,3; 5,2 Hz, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,68 – 1,38 (m, 6H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,98 min., 564 [M+H]+
369		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 (dt, *J* = 12,9; 5,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,36 (m, 6H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 1,26 – 1,17 (m, 1H), 1,04 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H). NH não visível.	(Método B) 1,06 min., 546 [M+H]+

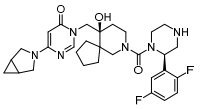
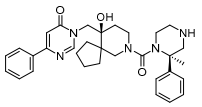
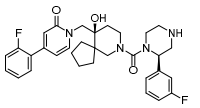
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
370		3-(((10*S*)-7-(2-(2-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 – 8,44 (m, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 2H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,57 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 3,71 – 3,53 (m, 2H), 3,45 – 2,97 (m, 4H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 2,94 – 2,74 (m, 4H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,66 – 1,33 (m, 6H), 1,33 – 1,13 (m, 2H), 1,11 – 0,97 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,84 e 0,85 min. (2 picos), 546 [M+H]+
371		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,40 – 8,35 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36 – 7,05 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,53 (br d, 1H), 4,30 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,65 – 3,47 (m, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 2H, sobreposto com sinal de HDO), 3,10 – 2,84 (m, 5H), 2,77 (t, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,72 – 0,75 (m, 10H).	(Método A) 0,57 min., 532 [M+H]+
372		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-5-oxo-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,05 (m, 2H), 8,04 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 4H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 5,0; 3,3 Hz, 2H), 3,48 (dt, *J* = 13,1; 5,0 Hz, 1H), 3,19 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,09 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 6H), 1,32 – 1,25 (m, 1H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).	(Método A) 1,14 min., 542 [M+H]+
373		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,59 – 7,41 (m, 3H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 8,3; 2,5 Hz, 1H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 12,5; 3,7 Hz, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 3H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,68 – 1,36 (m, 6H), 1,33 – 1,16 (m, 2H), 1,03 (dt, *J* = 13,1; 6,7 Hz, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,86 min., 564 [M+H]+

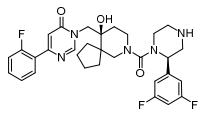
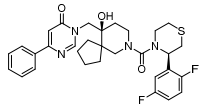
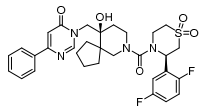
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
374		1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona	7,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,61 – 7,32 (m, 3H), 7,31 – 7,09 (m, 2H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,1; 2,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,0; 3,6 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,67 (dt, *J* = 12,9; 5,0 Hz, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,14 (dd, *J* = 11,5; 4,1 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,98 – 2,69 (m, 4H), 2,69 – 2,63 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 2H), 1,57 – 1,39 (m, 3H), 1,35 – 1,11 (m, 3H), 1,03 (dt, *J* = 13,2; 6,9 Hz, 1H).	(Método A) 0,85 min., 563 [M+H]+
375		6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 10,5; 2,2 Hz, 1H), 7,54 (td, *J* = 8,0; 6,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (td, *J* = 8,5; 2,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,57 (dt, *J* = 13,1; 5,1 Hz, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,67 – 1,37 (m, 6H), 1,35 – 1,28 (m, 1H), 1,27 – 1,17 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,90 minutos, 564 [M+H]+
376		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 3,70 – 3,56 (m, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 12,5; 3,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 3H), 2,69 – 2,62 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,66 – 1,35 (m, 6H), 1,32 – 1,18 (m, 2H), 1,07 – 0,98 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,90 minutos, 582 [M+H]+

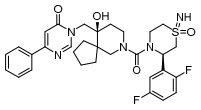
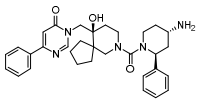
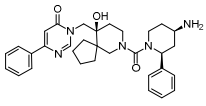
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
377		6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,22 (s, 1H), 7,31 (td, *J* = 7,9; 6,2 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (td, *J* = 8,5; 2,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 3H), 1,50 – 1,42 (m, 2H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 1,18 – 1,10 (m, 1H), 1,03 (dt, *J* = 13,5; 6,6 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H). NH não visível.	(Método B) 0,77 min., 510 [M+H]+
378		6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,21 (s, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 9,2; 3,6 Hz, 1H), 3,62 (dt, *J* = 13,5; 5,1 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,13 (dt, *J* = 11,8; 3,3 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 12,5; 3,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,69 – 2,63 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,64 – 1,40 (m, 5H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,27 – 1,20 (m, 1H), 1,18 – 1,09 (m, 1H), 0,99 (dt, *J* = 13,4; 6,8 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H). NH não visível.	(Método B) 0,76 min., 528 [M+H]+
379		3-(((10*S*)-7-(2-(3,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 3,68 – 3,48 (m, 2H), 3,40 – 2,73 (m, 9H, sobreposto com sinal de HDO), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,69 – 0,75 (m, 10H).	(Método A) 0,86 min., 564 [M+H]+
380		3-(((10*S*)-7-(2-(3,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 4H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,44 – 2,96 (m, 4H, sobreposto com sinal de HDO), 2,92 – 2,72 (m, 4H), 2,70 – 2,64 (m, 1H, sobreposto com sinal do solvente), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 0,75 (m, 10H),	(Método A) 0,83 min., 564 [M+H]+

Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
381		6-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,41 (s, 1H), 7,44 (td, *J* = 8,4; 6,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 4H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,07 - 2,86 (m, 5H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,33 - 2,05 (br s, 1H, NH), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1,17 (m, 8H), 1,12 - 1,01 (m, 1H).	(Método B) 0,80 min., 576 [M+H]+
382		6-(2-Fluoro-6-metilfenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 4H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,07 – 2,87 (m, 5H), 2,77 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,66 – 1,20 (m, 10H), 1,10 – 1,02 (m, 1H).	(Método B) 0,82 min., 560 [M+H]+
383		6-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 7,68 (dt, *J* = 7,9; 1,2 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 9,7; 8,2; 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 3,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,66 - 1,19 (m, 9H), 1,12 - 1,02 (m, 1H).	(Método B) 0,84 min., 576 [M+H]+
384		6-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,43 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 10,0; 3,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 5H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,70 - 1,16 (m, 9H), 1,11 - 1,03 (m, 1H).	(Método B) 0,88 min., 576 [M+H]+

Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
385		6-(2,3-Difluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 4H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,31 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,19 (m, 9H), 1,11 - 1,03 (m, 1H).	(Método B) 0,83 min., 564 [M+H]+
386		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,44 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,27 - 2,84 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,67 - 1,14 (m, 9H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,91 min., 578 [M+H]+
387		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 8,03 (td, *J* = 8,3; 1,7 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,63 - 4,49 (m, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,27 - 2,97 (m, 7H (sinal obscurecido por HDO)), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,67 - 1,34 (m, 6H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,84 min., 582 [M+H]+
388		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,42 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8; 1,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 3,07 - 2,93 (m, 4H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,67 - 1,35 (m, 6H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 1,04 - 0,95 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,84 min., 594 [M+H]+

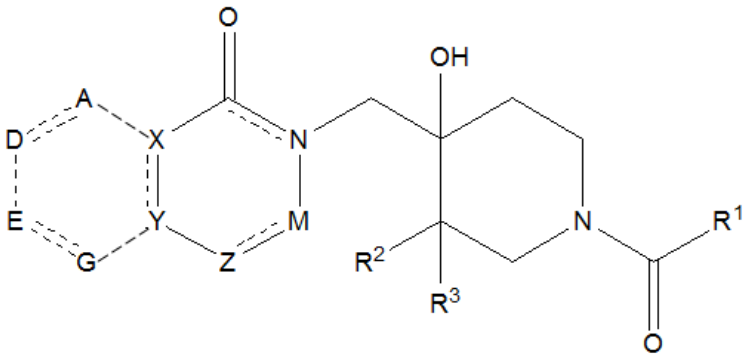
Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
389		6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,08 (s, 1H), 7,21 - 7,05 (m, 3H), 5,03 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,47 (dd, *J* = 9,3; 2,2 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,35 (m, 6H (sinal obscurecido por HDO)), 3,28 - 3,14 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 3,10 - 2,93 (m, 4H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,38 (m, 7H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,16 - 1,07 (m, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 1H), 0,78 - 0,71 (m, 1H), 0,10 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,78 min., 569 [M+H]+
390		3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 (s, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,69 – 4,55 (m, 1H), 3,83 – 3,56 (m, 3H), 3,27 – 3,09 (m, 3H), 3,08 – 3,02 (m, 1H), 2,97 – 2,90 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,67 – 1,44 (m, 5H), 1,43 – 1,25 (m, 3H), 1,14 – 1,02 (m, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,87 min., 542 [M+H]+
391		4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona	7,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,01 (td, *J* = 8,5; 2,5 Hz, 1H), 6,62 - 6,60 (m, 1H), 6,48 (dt, *J* = 7,1; 1,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H (sinal obscurecido por HDO)), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 3H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,67 - 1,43 (m, 6H), 1,37 - 1,16 (m, 2H), 1,11 - 1,04 (m, 1H). NH não visível.	(Método A) 0,84 min., 563 [M+H]+

Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
392		3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,5; 6,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,5; 2,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 8,6; 3,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 12,5; 3,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 3H), 2,68 (dd, *J* = 12,5; 8,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,66 – 1,35 (m, 6H), 1,29 – 1,19 (m, 2H), 0,98 (dt, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 1H). NH não visível.	(Método B) 0,86 min., 582 [M+H]+
393		3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,45 (s, 1H), 8,13 – 8,02 (m, 2H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,69 (dd, *J* = 8,5; 2,2 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 3,04 – 2,90 (m, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,78 – 2,72 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,66 – 1,33 (m, 6H), 1,30 – 1,16 (m, 2H), 1,01 – 0,93 (m, 1H).	(Método B) 1,45 min., 581 [M+H]+
394		3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,44 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,75 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,74 – 3,42 (m, 6H), 3,38 – 3,21 (m, 4H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 3,10 – 2,96 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,67 – 1,46 (m, 4H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,25 – 1,16 (m, 2H), 0,88 – 0,77 (m, 1H).	(Método B) 1,25 min., 613 [M+H]+

Ex.	Estrutura	Nome	RMN 1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ	LCMS (Método): RT, *m/z*
395		3-(((10*S*)-7-((3*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1-imino-1-oxido-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,48 – 8,42 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 4,85 (s, 0,33H), 4,84 (s, 0,67H), 4,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,33H), 4,73 (d, *J* = 11,7 Hz, 0,67H), 4,64 – 4,55 (m, 1H), 4,01 (s, 0,33H), 3,82 (s, 0,67H), 3,66 – 3,42 (m, 5H), 3,37 – 2,96 (m, 6H (sinais sobrepõem-se com HDO)), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,56 (m, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H), 1,25 – 1,17 (m, 2H), 0,89 – 0,76 (m, 1H). Parece haver uma mistura 2:1 de diastereoisômeros de sulfoximina por RMN 1H.	(Método B) 1,10 min., 612 [M+H]+
396		3-(((*S*)-7-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,47 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,00 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,70 - 1,35 (m, 11H), 1,29 - 1,14 (m, 3H).	(Método B) 0,84 min., 542 [M+H]+
397		3-(((*S*)-7-((2*S*,4*R*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona	8,46 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,25 - 7,10 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,6; 2,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H (sinal obscurecido por HDO)), 3,27 - 2,99 (m, 3H (sinal obscurecido por HDO)), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,71 - 1,15 (m, 12H), 1,01 - 0,89 (m, 1H).	(Método B) 0,82 min., 542 [M+H]+

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



(I)

caracterizado pelo fato de que

R^1 é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, alquilcicloalquila C4-C10 opcionalmente substituída, alquilarila C6-C10 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C8 opcionalmente substituída, NR^aR^b, NR^aCH2R^b, OR^a ou $OCH2R^a$

em que R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída e heteroarila C2-C8 opcionalmente substituída e em que quando R^1 é NR^aCH2R^b, o grupo metileno pode ser opcionalmente substituído com CF3,

ou R^1 é NR^aR^b e R^a e R^b em conjunto formam um heterociclo C2-C9 opcionalmente substituído em conjunto com o N ao qual são conectados;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados a partir de H e alquila C1-C6 ou em conjunto formam uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 com o carbono ao qual são conectados;

X é ausente, C, CR^{4a}, $CR^{4a}R^{4b}$, N, NR^{4a} ou C=O,

em que R^{4a} e R^{4b} são independentemente selecionados a partir

de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída e halo;

ou em que R^{4a} e R^{4b} em conjunto formam uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Y é C, CR^5, CR^5R^6, N, NR^5 ou O,

em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, arilalquila C6-C9 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída, CH2OH, NR'R'', NS(O)R'R'', SO2R', C(O)R', COR', C(O)ou', C(O)NR'R'', OR', em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9 e heteroarila C3-C8 ou em que R^5 é NR'R'' e R' e R'' em conjunto formam uma heterocicloalquila C3-6 opcionalmente substituída incluindo o nitrogênio ao qual são conectados,

ou em que R^5 e R^6 em conjunto formam a cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

Z é N, NR^7, C, CR^7, CR^7R^8 ou C=O,

em que R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de H, halo, C1-C6 alquila, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, $C(O)OR^c$, $CONR^cR^d$, NR^cR^d, $NS(O)R^cR^d$, $S(O)(R^c)NR^d$, SOR^c, $SO2R^c$ e SR^c, em que R^c e R^d são independentemente H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3 ou R^c e R^d em conjunto formam um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados;

ou em que R^7 e R^8 em conjunto formam a cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é ausente, C, CR^{13} ou $CR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados a partir de H e alquila C1-C6 ou em que R^{13} e R^{14} em conjunto formam a cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 em conjunto com o carbono ao qual são conectados;

e

A é CR^9, CHR^9, N, NR^9, S ou O;

D é CR^9, CHR^9, N ou NR^9,

G é ausente, CR^9, CHR^9 ou N,

em que R^9 é independentemente selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, CF3 e OR*, em que R* é selecionado a partir de alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída e heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída,

E é CR^{10}, CHR^{10}, N, NR^{10}, S ou O,

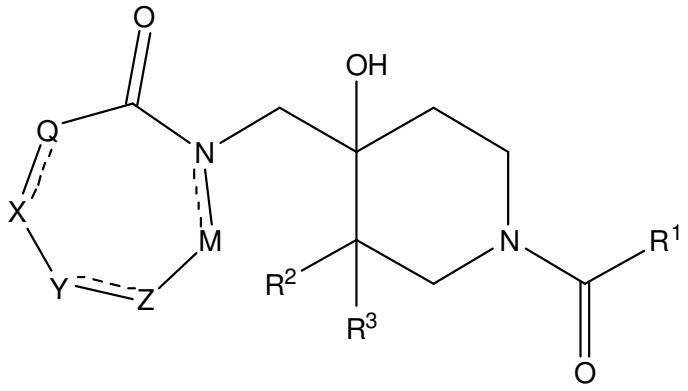
em que R^{10} é selecionado a partir de H, halo, C1-C6 alquila, C3-C6 cicloalquila, C5-C8 arila, C6-C9 arilalquila, C4-C8 heteroarila, SR^x, OR^x, NR^xR^y e $NS(O)R^xR^y$, $S(O)(R^x)NR^y$

em que R^x e R^y são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, COOH, amido, ciano, alceno C2-C6, alcino C2-C6 ou em que R^x e R^y em conjunto formam uma heterocicloalquila C4-C6 opcionalmente substituída em conjunto com o nitrogênio ao qual são conectados;

ou A, D, E e G são todos ausentes, opcionalmente em que X e M são ausentes ou opcionalmente em que Y e Z em conjunto formam uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6 ou Z e M em conjunto formam uma arila C5-C6 opcionalmente substituída ou anel fundido com heteroarila C5-C6;

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de fórmula (Ia),



(Ia)

caracterizado pelo fato de que Q é selecionado a partir de CR^{11} ou $CR^{11}R^{12}$, NR^{11} ou O, em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados a partir de H, OH, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C4-C8 ou em que R^{11} e R^{12} em conjunto formam um carbociclo C3-C5 opcionalmente substituído em conjunto com o C ao qual são conectados,

e em que cada um de X, Y, Z e M são presentes e são como definidos na reivindicação 1, em que o anel QXYZM é alifático ou aromático, preferivelmente alifático;

e em que R^1, R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1;

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que para cada grupo opcionalmente substituído, cada um ou mais substituintes opcionais são independentemente selecionados a partir de alquila C1-C4, cicloalquila C3-C4, halo, CHF2, CF3, hidroxila, NH2, NO2, CH2OH, CH2OCH3, metóxi, OCHF2, OCF3, ciclopropilóxi, fenila, fenila substituída com flúor, benzila e oxo.

4. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de

N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é etilbenzeno opcionalmente substituído, etilciclo-hexila opcionalmente substituída, etilciclobutila opcionalmente substituída ou trifluoropropila opcionalmente substituída.

5. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que cada substituinte é selecionado a partir de metila e CH2OH.

6. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é NR^aR^b ou NR^aCH2R^b, em que R^a e R^b são independentemente selecionados a partir de H, metila, etila, propila, CF3, ciclopropila opcionalmente substituída, ciclobutila opcionalmente substituída, ciclopentina opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, benzila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente substituído, tiazol e tiofeno, em que os substituintes opcionais são independentemente selecionados a partir de halo, metila, ciclopropila e CN,

opcionalmente em que R^1 é NR^aCH2R^b e o grupo metileno é substituído com CF3;

ou R^1 é NR^aR^b e em que R^a e R^b em conjunto formam um heterociclo C3-C9 opcionalmente substituído em conjunto com o N ao qual são anexados, opcionalmente substituído com OH, CH2OH, CH2OCH3, oxo, NH, NH2, metila, etila, propila, espirociclopropila, CF3, fenila, fenila substituída com flúor ou benzila.

7. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 6,

caracterizado pelo fato de que R^1 é NR^aR^b e R^a e R^b formam um heterociclo em conjunto com o N ao qual são conectados, em que the heterociclo é selecionado a partir de pirrolidinila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila e tiomorfolino,

em que o heterociclo é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de metila, espirociclopropila, CH2)H, CH2CF3, NH2, NH, oxo, tiofeno e fenila opcionalmente substituída com F ou CF3.

8. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^a e R^b em conjunto com o N ao qual são conectados formam a um grupo morfolino ou um grupo piperazinila, em que o grupo morfolino ou grupo piperazinila é substituído com fenila, fluoro-fenila, difluoro-fenila ou tiofenila,

e em que o grupo morfolino ou grupo piperazinila é opcionalmente adicionalmente substituído com metila, CH2OH ou espiro-ciclopropila.

9. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que R^a e R^b em conjunto com o N ao qual são conectados formam um grupo piperazinila substituído com fenila, fluoro-fenila ou difluoro-fenila e em que o grupo piperazinila é opcionalmente adicionalmente substituído com metila.

10. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que R^a e R^b em conjunto com o N ao qual são conectados formam um grupo piperidinila substituído com fenila, fluoro-fenila ou difluoro-fenila e em que o grupo piperidinila é adicionalmente substituído com NH2, opcionalmente NH2 na posição 4.

11. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^1 é NR^aCH2R^b, em que R^a é H ou metila e R^b é selecionado a partir de ciclobutila opcionalmente substituída com F, ciclo-hexila, fenila opcionalmente substituída com F, furano e tiofeno,

opcionalmente em que o grupo metileno é substituído com CF3.

12. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^b é fenila ou fenila substituída com flúor.

13. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é OR^a ou $OCH2R^a$, em que R^a é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, CF3 ou ciclopropila opcionalmente substituída, ciclobutila opcionalmente substituída, ciclopentila opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, benzila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, pirazol opcionalmente substituída, imidazol opcionalmente substituída.

14. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que cada substituinte opcional é independentemente selecionado a partir de NO2, metila, OH ou CF3.

15. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados a partir de H, metila e etila ou em conjunto formam ciclopropila opcionalmente substituída, ciclobutila opcionalmente substituída, ciclopentila opcionalmente substituída, ciclo-hexila

opcionalmente substituída, pirrolidina opcionalmente substituída, tetra-hidropirano opcionalmente substituído ou tetra-hidrofurano opcionalmente substituída em conjunto com o carbono ao qual são conectados.

16. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 são independentemente selecionados a partir de H e metila.

17. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^3 em conjunto formam ciclo-hexila, ciclopentila ou ciclobutila em conjunto com o carbono ao qual são conectados, preferivelmente ciclopentila.

18. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 17, caracterizado pelo fato de que:

X é CR^{4a}, em que R^{4a} é como definido na reivindicação 1, opcionalmente H ou alquila C1-C6;

Y é N;

Z é CR^7, em que R^7 é como definido na reivindicação 1;

M é CH ou C-CH3;

o anel incluindo X, Y e Z é aromático e A, D, E e G são todos ausentes.

19. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que Z é CR^7 e R^7 é selecionado a partir de H, fenila, piridina, pirazol, indazol, imidazol, Cl, Br, COOH, COOCH3, $CONR^cR^d$, NR^cR^d

em que R^cR^d são cada um metila ou em que R^c e R^d em conjunto formam uma piperazina opcionalmente substituída, morfolina

opcionalmente substituída ou pirrolidina opcionalmente substituída em conjunto com o N ao qual são conectados.

20. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R^7 é Cl, Br ou C(O)OCH3 ou em que R^7 é $CONR^cR^d$ e R^c e R^d são cada um metila ou em que R^c e R^d formam um anel piperazinila em conjunto com o N ao qual são conectados.

21. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 17, caracterizado pelo fato de que:

X é CR^{4a}, em que R^{4a} é como definido na reivindicação 1, opcionalmente H ou C1-C6 alquila;

Y é CR^5;

Z é N ou CR^7;

M é CH ou C-CH3;

em que R^5 e R^7 são como definidos na reivindicação 1, o anel incluindo X, Y e Z é aromático e A, D, E e G são todos ausentes.

22. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que:

X é CH

Z é N ou CH

M é CH

Y é CR^5 em que R^5 é selecionado a partir de cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8 opcionalmente substituída, heteroarila C3-C8 opcionalmente substituída e NR'R'', em que R' e R'' em conjunto formam uma heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída incluindo o nitrogênio ao qual são conectados.

23. Composto estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que

R^5 é selecionado a partir de ciclopropila opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, tiofenila opcionalmente substituída, piperidinila opcionalmente substituída, pirazolila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, pirrolidinila opcionalmente substituída, di-hidrobenzofuranila opcionalmente substituída, azabiciclo-hexila opcionalmente substituída e azetidinila opcionalmente substituída.

24. Composto estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 21 a 23, caracterizado pelo fato de que cada um dos um ou mais substituintes opcionais R^5 é selecionado a partir do grupo consistindo em: Cl, F, metila, CHF2, CF3, metóxi, OCHF2, OCF3, ciclopropila e ciclopropilóxi.

25. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^{4a} é H, R^5 é Cl ou fenila opcionalmente substituída com fluoro e Z é N ou CR^7.

26. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 17, caracterizado pelo fato de que o anel incluindo X, Y e Z é alifático, em que A, D, E e G são todos ausentes e em que:

X é ausente, $CR^{4a}R^{4b}$, NR^{4a} ou C=O

Y é O, CR^5R^6 ou NR^5

Z é CR^7R^8, em que R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, $COOR^c$, $CONR^cR^d$, NR^cR^d, em que R^c e R^d são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-

C6 e cicloalquila C3-C6 ou R^c e R^d em conjunto formam um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados,

ou em que R^7 e R^8 em conjunto formam uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados;

M é ausente, CH2 ou Z e M em conjunto formam parte de um anel fenila ou piridina opcionalmente substituído;

ou M é ausente e Y e Z em conjunto formam parte de um anel fenila ou heteroarila fundido,

ou M e X são ambos ausentes e Z é CHR^7

em que R^{4a}, R^{4b}, R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

27. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que:

X é $CR^{4a}R^{4b}$, em que R^{4a} é selecionado a partir de H ou C1-C6 alquila e R^{4b} é H;

Y é O ou CR^5R^6, em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados a partir de H, halo, alquila C1-C6 opcionalmente substituída, fenila opcionalmente substituída, benzila, piridinila, CH2OH, C(O)R', COR', C(O)ou', C(O)NR'R'', e SO2R', em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de metila, etila, propila, butila, fenila e benzila ou em que R^5 e R^6 em conjunto formam ciclo-hexila, incluindo o carbono ao qual são conectados;

e Z é CR^7R^8, em que R^7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, fenila e $C(O)NR^cR^d$, em que R^c e R^d são independentemente H, metila ou R^c e R^d em conjunto formam uma pirrolidina opcionalmente substituída em conjunto com o nitrogênio ao qual são conectados e em que R^8 é H.

28. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de

N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que:

R^{4a} e R^{4b} são ambos H;

Y é O ou CR^5R^6, em que R^5 é fenila ou C(O)NR'R'', em que R' e R'' são ambos metila e R^6 é H; e

Z é CR^7R^8, em que R^7 é fenila ou $C(O)NR^cR^d$, em que R^c e R^d são ambos metila.

29. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 26, em que Z é CH2 e Y é NR^5, em que R^5 é fenila, piridinila, butil carboxilato ou C(O)CH3, preferivelmente em que R^5 é fenila.

30. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 17, caracterizado pelo fato de que o anel incluindo X, Y e Z é alifático e em que:

A, D, E e G são cada um C ou N e formam um anel arila ou heteroarila fundido com o anel alifático incluindo X, Y e Z

X é C

Y é C

Z é NR^7, CR^7R^8 ou C=O

M é ausente ou $CR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados a partir de H e alquila C1-C6 ou em que R^{13} e R^{14} em conjunto formam um cicloalquila C3-C6 em conjunto com o carbono ao qual são conectados; e

em que R^7 e R^8 são como definidos na reivindicação 1.

31. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que M é ausente e Z é CR^7R^8 em que R^7 e R^8 são H.

32. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que A, D e E são C e G é C ou N.

33. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 17, caracterizado pelo fato de que:

X é C ou N

Y é C ou N

Z é N, NR^7 ou CR^7, em que R^7 é como definido na reivindicação 1,

M é ausente, CH ou C-CH3,

A é CR^9, CHR^9, N, NR^9, S ou O,

D é CR^9, CHR^9, N ou NR^9,

G é ausente, CR^9, CHR^9 ou N,

em que R^9 é independentemente selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, CF3 e OR*, em que R* é selecionado a partir de alquila C1-C6 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída e heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída,

E é CR^{10}, CHR^{10}, N, NR^{10}, S ou O,

em que R^{10} é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, SR^x, OR^x, NR^xR^y e $NS(O)(R^x)R^y$, $S(O)(R^x)NR^y$

em que R^x e R^y são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C4-C8, COOH, amido, ciano, C2-C6 alceno, C2-C6 alcino ou em que R^x e R^y em conjunto formam uma heterocicloalquila C4-C6 opcionalmente substituída em conjunto com o nitrogênio ao qual são conectados.

34. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de

N-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que

Z é N ou CR^7, em que R^7 é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, CN ou $C(O)NR^cR^d$, em que R^c e R^d são independentemente H, metila ou em conjunto formam uma piperidina opcionalmente substituída, piperazina ou anel morfolina em conjunto com o nitrogênio ao qual são conectados.

35. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que:

E é CR^{10}, CHR^{10}, N, NR^{10}, S ou O,

em que R^{10} é selecionado a partir de H, F, Cl, Br, metila, etila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, SR^x, OR^x, NR^xR^y e NS(O)(CH3)2,

em que R^x e R^y são independentemente selecionados a partir de H, metila. etila, CF3, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, COOH, amido, ciano ou em que R^x e R^y em conjunto formam a piperidina, piperazina ou morfolina em conjunto com o nitrogênio ao qual são conectados, opcionalmente substituídos com metila.

36. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que:

A, M, X e Y são C, E é CR^{10},

D é N,

G é C ou N, e

Z é C ou N,

de modo que os anéis incluindo A, D, E, G, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido.

37. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação

32, caracterizado pelo fato de que:

M é ausente,

A, X e Y são C, D e G são N, E é CR^{10} e Z é NR^7, de modo que o anel incluindo A, D, E, G, X e Y forma um anel aromático fundido ao anel incluindo X, Y e Z,

em que R^7 é H ou alquila C1-C6, opcionalmente em que R7 é metila.

38. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 33 a 37, caracterizado pelo fato de que E é CR^{10}, em que R^{10} é H ou SR^x, em que R^x é alquila C1-C6, preferivelmente em que R^x é metila.

39. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definida na reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que:

X, Y, M, A e G são C, Z é N, D é CR^9 e E é CR^{10}, de modo que os anéis incluindo A, D, E, G, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido,

em que R^9 é halo, preferivelmente F ou Cl e R^{10} é H ou halo, opcionalmente F ou Cl.

40. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que:

G é ausente, A é C, D e Z são N e E é NR^{10}, de modo que os anéis incluindo A, D, E, X, Y, Z e M formam um sistema de anel aromático fundido, em que R^{10} é selecionado a partir de H, etila, fenila e benzila.

41. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 17, caracterizado pelo fato de que:

X é CR^{4a}, em que R^{4a} é como definido na reivindicação 1;

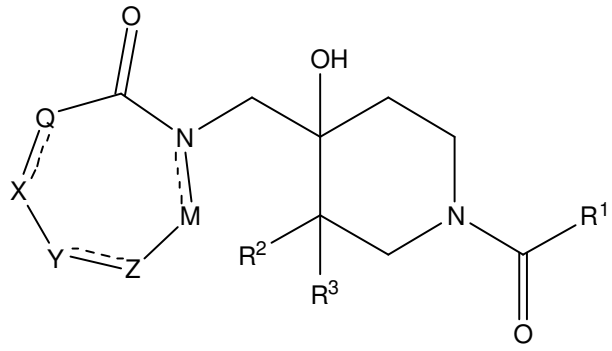
Y é CR^5, em que R^5 é selecionado a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, fenila opcionalmente substituída com halo, benzila opcionalmente substituída com halo, piridinila, pirazol, imidazol, CH2OH, NR'R'', COR', C(O)ou', C(O)NR'R'', ou', em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de alquila C1-C6 e fenila, benzila, piridinila, pirazol, imidazol;

Z é CR^7, em que R^7 é como definido na reivindicação 1;

M é CH;

o anel incluindo X, Y e Z é aromático e A, D, E e G são todos ausentes.

42. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 17, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a fórmula (Ia)



(Ia)

em que o anel incluindo QXYZM é alifático;

em que Q é CHR^{11}, em que R^{11} é selecionado a partir de H, OH, alquila C1-C6, CF3, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8 ou heteroarila C4-C8;

X é CHR^{4a}, em que R^{4a} é selecionado a partir de H, alquila C1-C6 ou halo, preferivelmente em que R^{4a} é metila;

Y é CR^5R^6 em que R^5 e R^6 são independentemente selecionados a partir de H, halo, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C6, arila C5-C8, heteroarila C3-C8, CH2OH, NR'R'', e ou', em que R' e R'' são

independentemente selecionados a partir de H e alquila C1-C6; preferivelmente em que Y é CH2

Z é CR^7R^8, em que R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de H, halo, alquila C1-C6, alceno C2-C6, alcino C2-C6, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, arila C5-C8, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C8, CN, $COOR^c$, $CONR^cR^d$, NR^cR^d, $NS(O)R^cR^d$, $S(O)(R^c)NR^d$, SOR^c, $SO2R^c$ e SR^c, em que R^c e R^d são independentemente H, alquila C1-C6, C3-C6 cicloalquila, C5-C6 arila, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3 ou R^c e R^d em conjunto formam um heterociclo C3-C7 opcionalmente substituído em conjunto com o heteroátomo ao qual são conectados,

ou em que R^7 e R^8 em conjunto formam uma cicloalquila C3-6 ou heterocicloalquila C3-C6 incluindo o carbono ao qual são conectados; e

M é $CR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados a partir de H e C1-C6 alquila ou em que R^{13} e R^{14} em conjunto formam a C3-C6 cicloalquila em conjunto com o carbono ao qual são conectados; preferivelmente em que M é CH2 ou CHCH3.

43. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o anel incluindo QXYZM é alifático, Q é CH2, X é CHCH3, Y é CH2, Z é CHCH3 e M é CH2.

44. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 21, 25, 26, 30, 33, 41 e 42, caracterizado pelo fato de que:

Z é CR^7 ou CHR^7 e R^7 é selecionado a partir de $NS(O)R^cR^d$, $S(O)(R^c)NR^d$, $SO2R^c$ e SR^c, em que R^c é selecionado a partir de H, metila;

e em que R^d é selecionado a partir de H, alquila C1-C6, arila C5-C6, arilalquila C6-C9, heteroarila C3-C6, CN, COOH ou COCH3.

45. Composto de acordo com a fórmula (I), caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir de:

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

5-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

5-Bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

Metil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-di-hidropirazina-2-carboxilato

Ácido 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-di-hidropirazina-2-carboxílico

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-5-oxo-4,5-di-hidropirazina-2-carboxamida

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-indazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona e 1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2*H*-indazol-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-ciclopropilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona

(*R*)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona

1-(((R)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida e 1-(((S)-1-((S)-3-Ciclo-hexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxamida

2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona

4*S*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

(4*R*)-1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-propil-1,3-di-hidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

4-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)indoline-2,3-diona

8-Amino-4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

tert-Butil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

(4*S*)-1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirrolidin-2-ona

2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona

4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

4-Benzil-1-((1-(3-ciclo-hexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

2-((1-(3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Benzil 4-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato

4-Acetil-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona

2-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3,7-di-hidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metilamino)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

2-(Dimetilamino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metoxipirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-morfolinopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona

2-((Dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona e 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((1-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino) piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

5-((Dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1*H*)-ona

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)piridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida

N-(Ciclo-hexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Nitrofenil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato

Isobutil 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxilato

N-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-((5-(Dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*,*N*-dimetil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

N-Ciclo-hexil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1*H*)-ona

(6*R*)-4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona

6-Ciclopropil-4-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metoximetil)piperidin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4,6-dimetilazepan-2-ona

4-Etil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperidin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilazetidin-2-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5,6-di-hidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoindolin-1-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,3-di-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

10-((4-Benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Benzoil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona

10-((4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-benzil-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-Acetil-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazin-2-ona

1-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona

N-Benzil-10-((4-(4,4-dimetilciclo-hexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

4-(4,4-Dimetilciclo-hexil)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona]

4-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona

7-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-di-hidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6(5*H*)-ona

3-((7-((*R)*-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroisoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-etil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(trifluorometil)isoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

7-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinoline-4-carboxamida

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

7-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

7-Fluoro-2-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)isoquinolin-1(2*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)furo[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

1-Etil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*c*]piridin-4(5*H*)-ona

6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-1-oxo-1,2-di-hidroisoquinoline-4-carboxamida

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

6-Cloro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-7-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-

metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[3,4-*b*]pirazin-5(6*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-etil-2,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-4-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilpirido[3,4-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-3-((7-((*R*)-3-ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

7-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

3-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-morfolinopirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Fluoro-3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-Fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

6,7-Difluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2*H*)-ona

1-Benzil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona

2-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

5-((7-((*R*)-3-Ciclo-hexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

6-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

5-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

1-Ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-di-hidro-4*H*-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-4-ona

6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

6-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

5-((Dimetil(oxo)-λ^6-sulfaneilideno)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

N-Benzil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaspiro[2.5]octano-5-carboxamida

N-Benzil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-

(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-morfolino-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-Benzil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-isopropilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexane-3-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-2-fenilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(4-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(3-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-((5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

6-Cloro-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-

ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(Ciclopropilmetil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Ciclobutilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(Furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-metilpirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-Ciclobutil-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(6-oxa-1-azaspiro[3.4]octano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

10-Hidroxi-*N*-(isotiazol-5-ilmetil)-*N*-metil-10-((6-oxo-4-

fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((3-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(2,2-Dimetilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(4-(Difluorometil)piperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(Furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(2-Oxa-5-azabiciclo[4.1.0]heptano-5-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

10-Hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(1*H*-Pirrol-1-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(1-Ciclopropiletil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(3-Ciclopropilmorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(5-azaspiro[2.5]octano-5-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((7-(3-Ciclopropilazetidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2,2-Difluoromorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

N-(2-Fluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(1-(Furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

10-Hidroxi-*N*-((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(3-Cianobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-(4-(Cianometil)benzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((5,6-Di-hidro-2*H*-piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

N-((1,3-Di-hidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-(4-oxa-1-azaspiro[5.5]undecano-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(3-(Difluorometil)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclopropilpirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(2*S*)-1-(10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carbonil)-*N*,*N*-dimetilpirrolidina-2-carboxamida

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-((*S*)-2-(1*H*-1,2,4-Triazol-5-il)pirrolidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-((*S*)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((7-(2-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((10-Hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-4-Acetil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

2-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-Cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-*N*,*N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-Fluorofenil)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)morfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-10-Hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(2-fenilpirazolidina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-(2,3-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(2,6-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(2,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(3,4-Difluorobenzil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((9-Hidroxi-6-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-((3,3-Difluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-10-Hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-*N*-((1-Fluorociclopropil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-((1-Fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

(*S*)-*N*-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decano-7-carboxamida

6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Fluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(Dimetilamino)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-9-oxa-2-

azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3*H*)-ona

3-((5-Hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolina-4-carbonil)-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

4-Cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

4-Ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1*H*)-ona

5-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

3-Fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

(*S*)-3-((10-Hidroxi-7-(3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(1-imino-1-oxido-3-fenil-1λ^6-tiomorfolina-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

(*S*)-3-((7-(1,1-Dioxido-3-feniltiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona, e

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona,

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-3-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(4-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*o*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*p*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(5-metoxitiofen-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Di-hidrobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(1,3-Di-hidroisobenzofuran-5-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Clorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Di-hidrobenzofuran-6-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-Hidroxi-7-(2-(tiofen-2-il)piperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-

fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(4-Fluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

6-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-(Difluorometoxi)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Ciclopropoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-(Difluorometil)fenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(2-Fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-

hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-5-oxo-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

6-(3-Fluorofenil)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(3-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-Ciclopropil-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(3,4-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-(2-(3,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2-Fluoro-6-metilfenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(2,3-Difluorofenil)-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(*m*-tolil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

6-(3-Azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(2,5-difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3,5-Difluorofenil)piperazina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1,1-dioxidotiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-7-((3*R*)-3-(2,5-Difluorofenil)-1-imino-1-oxido-1λ^6-tiomorfolina-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((2*S*,4*S*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((*S*)-7-((2*S*,4*R*)-4-Amino-2-fenilpiperidina-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

46. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, caracterizado pelo fato de ser um inibidor de USP19, preferivelmente USP19 humana.

47. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou um estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos e um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

48. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

49. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de

atrofia muscular.

50. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de obesidade.

51. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de resistência a insulina.

52. Composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes tipo II.

53. Método para tratamento de obesidade, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 47.

54. Método para tratamento de resistência a insulina, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 47.

55. Método para tratamento de diabetes tipo II, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 47.

56. Método para tratamento de atrofia muscular, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 47.

57. Método para redução de perda de massa muscular em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, estereoisômero, tautômero, hidrato, derivado de *N*-óxido ou sal farmaceuticamente aceitável como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 46 ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 47.

58. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de obesidade.

59. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de atrofia muscular.

60. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes tipo II.

61. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de resistência a insulina.

62. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de câncer.

63. Método para tratamento de câncer, obesidade, resistência a insulina, diabetes tipo II e/ou atrofia muscular, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz do inibidor de USP19.

Figura 1

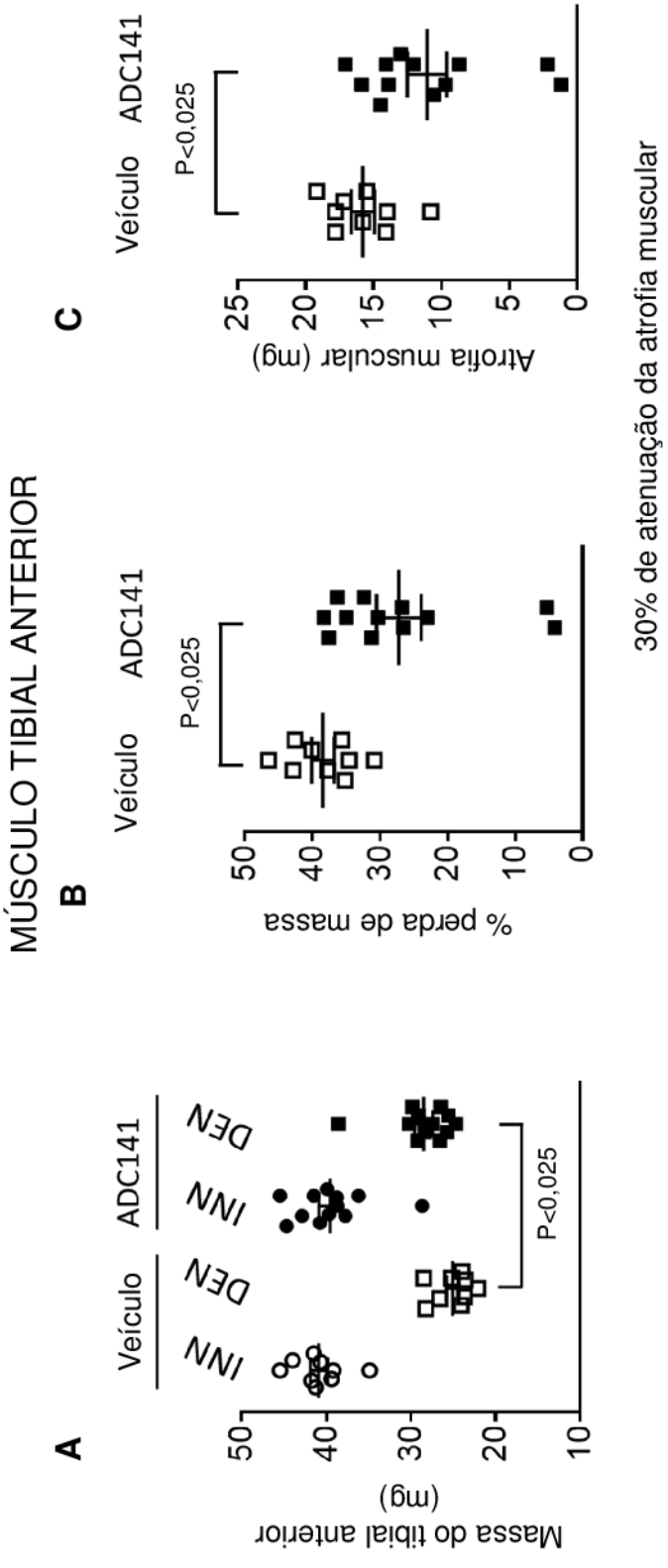

MÚSCULO TIBIAL ANTERIOR
A
Veículo
ADC141
INN
DEN
INN
DEN
Massa do tibial anterior (mg)
P<0,025
B
Veículo
ADC141
% perda de massa
P<0,025
C
Veículo
ADC141
Atrofia muscular (mg)
P<0,025
30% de atenuação da atrofia muscular

Figura 2

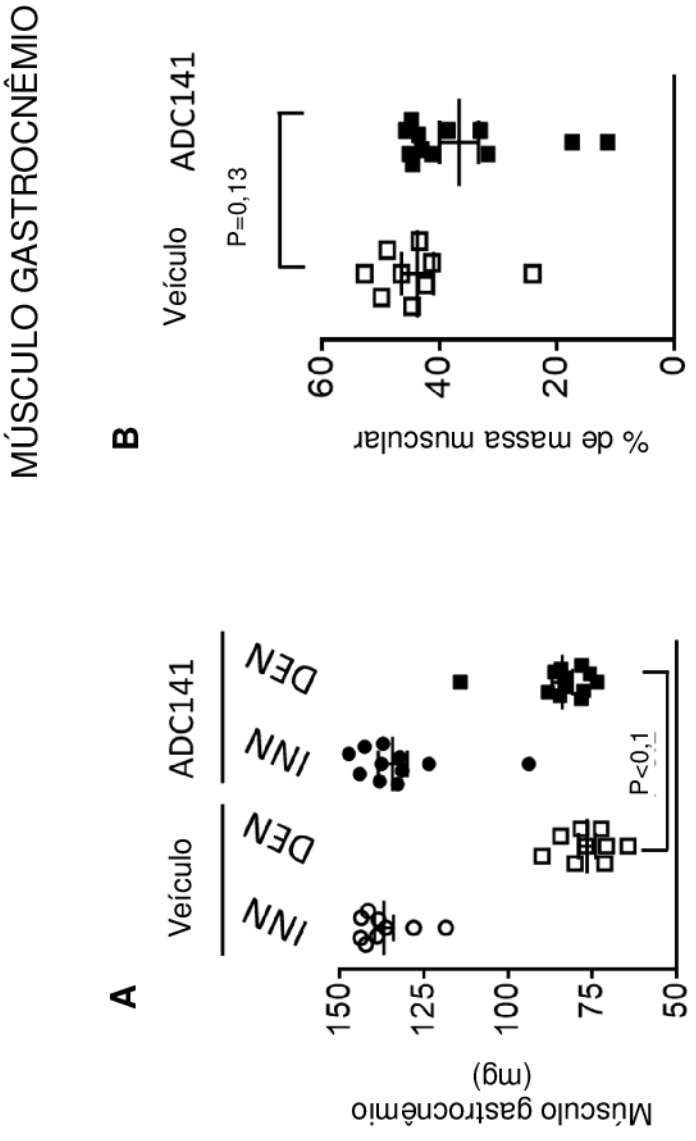

MÚSCULO GASTROCNÊMIO
A
Veículo
ADC141
INN
DEN
INN
DEN
P<0,1
Músculo gastrocnêmio (mg)
150
125
100
75
50
B
Veículo
ADC141
P=0,13
% de massa muscular
60
40
20
0
C
Veículo
ADC141
P=0,18
Atrofia muscular (mg)
80
60
40
20
0

Figura 3

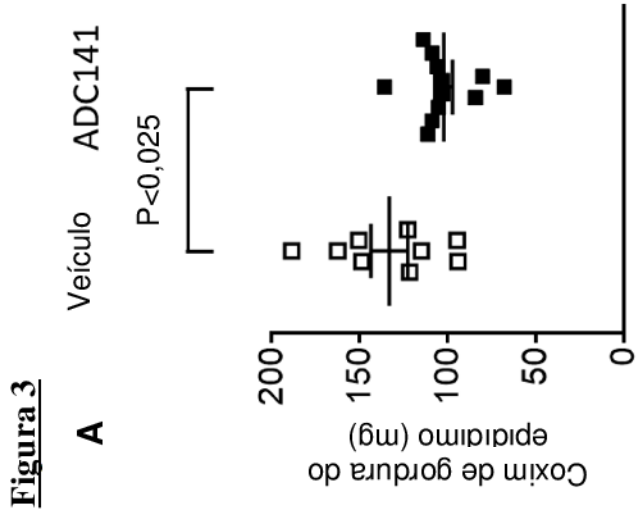
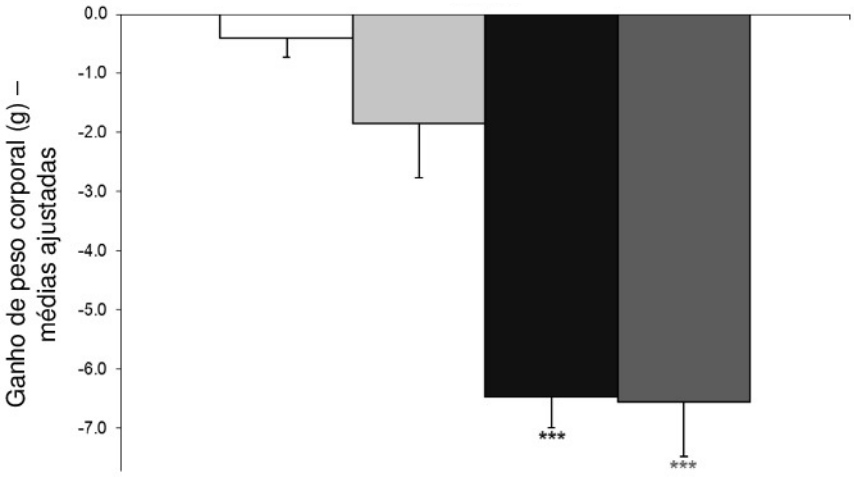
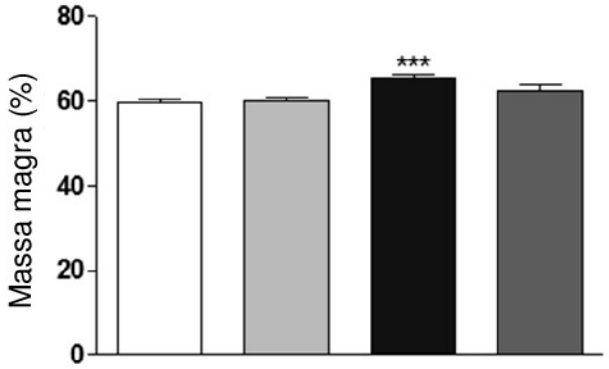

A
Veículo
ADC141
P<0,025
Coxim de gordura do epididimo (mg)
200
150
100
50
0
B
Veículo
ADC141
P<0,005
Massa do fígado (mg)
1500
1000
500
0

Figura 3 (cont.)

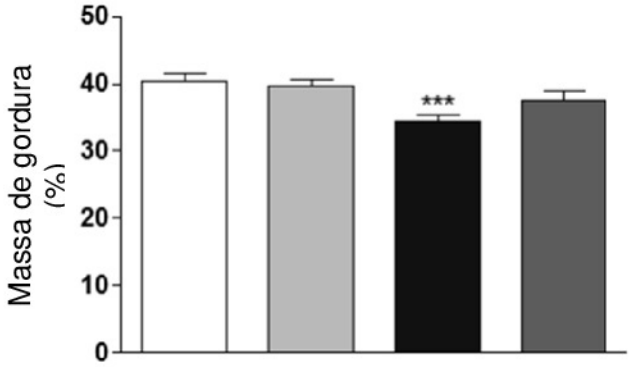
C



D



E



Veículo ip 2x/dia

ADC-141 5 mg/kg ip 2x/dia

ADC-141 25 mg/kg ip 2x/dia

Liraglutida 0,1 mg/kg sc 2x/dia

Figura 4

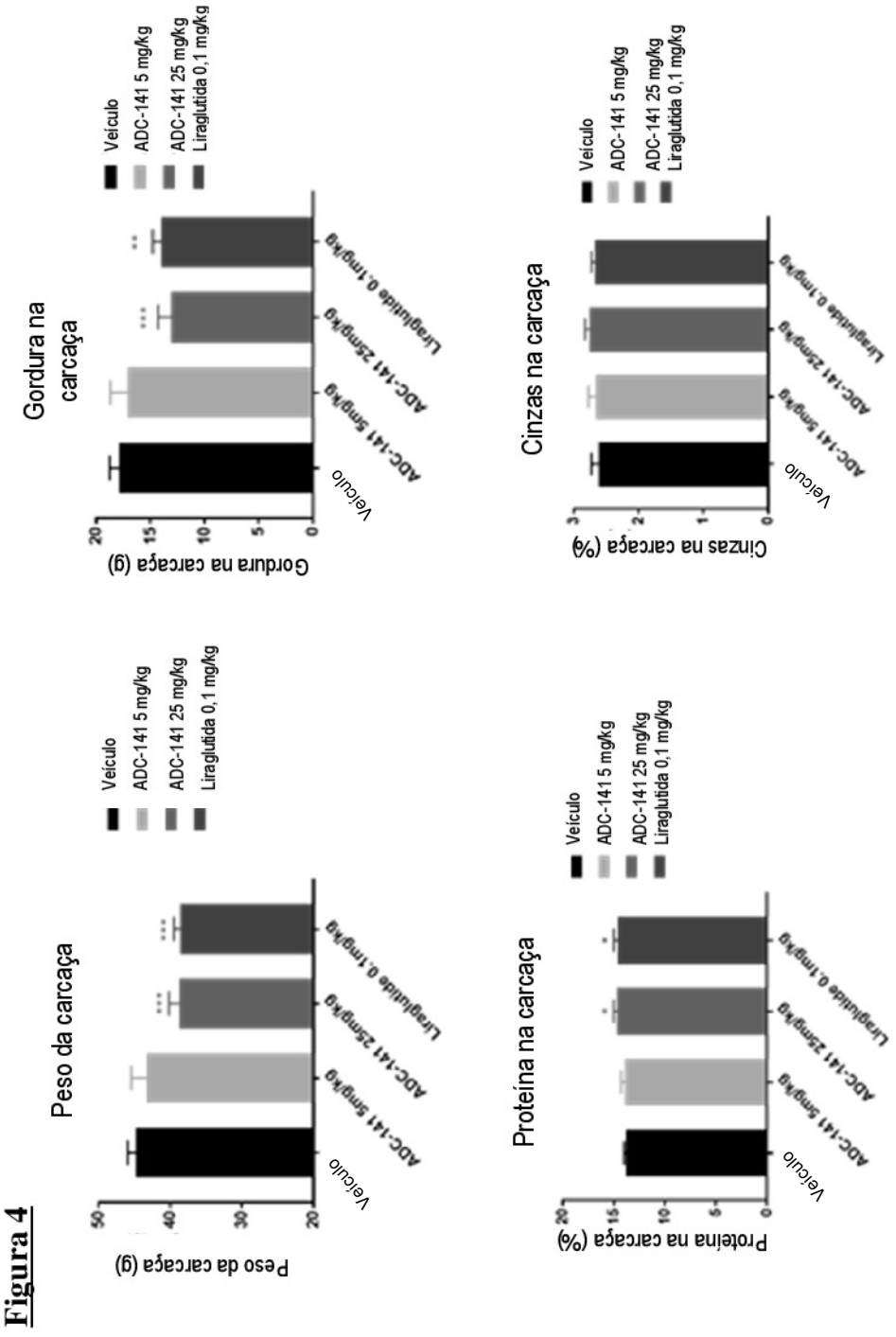

Peso da carcaça
Peso da carcaça (g)
Veículo
ADC-141 5mg/kg
ADC-141 25mg/kg
Liraglutida 0,1mg/kg
Gordura na carcaça
Gordura na carcaça (g)
Cinzas na carcaça
Cinzas na carcaça (%)
Proteína na carcaça
Proteína na carcaça (%)

Figura 5

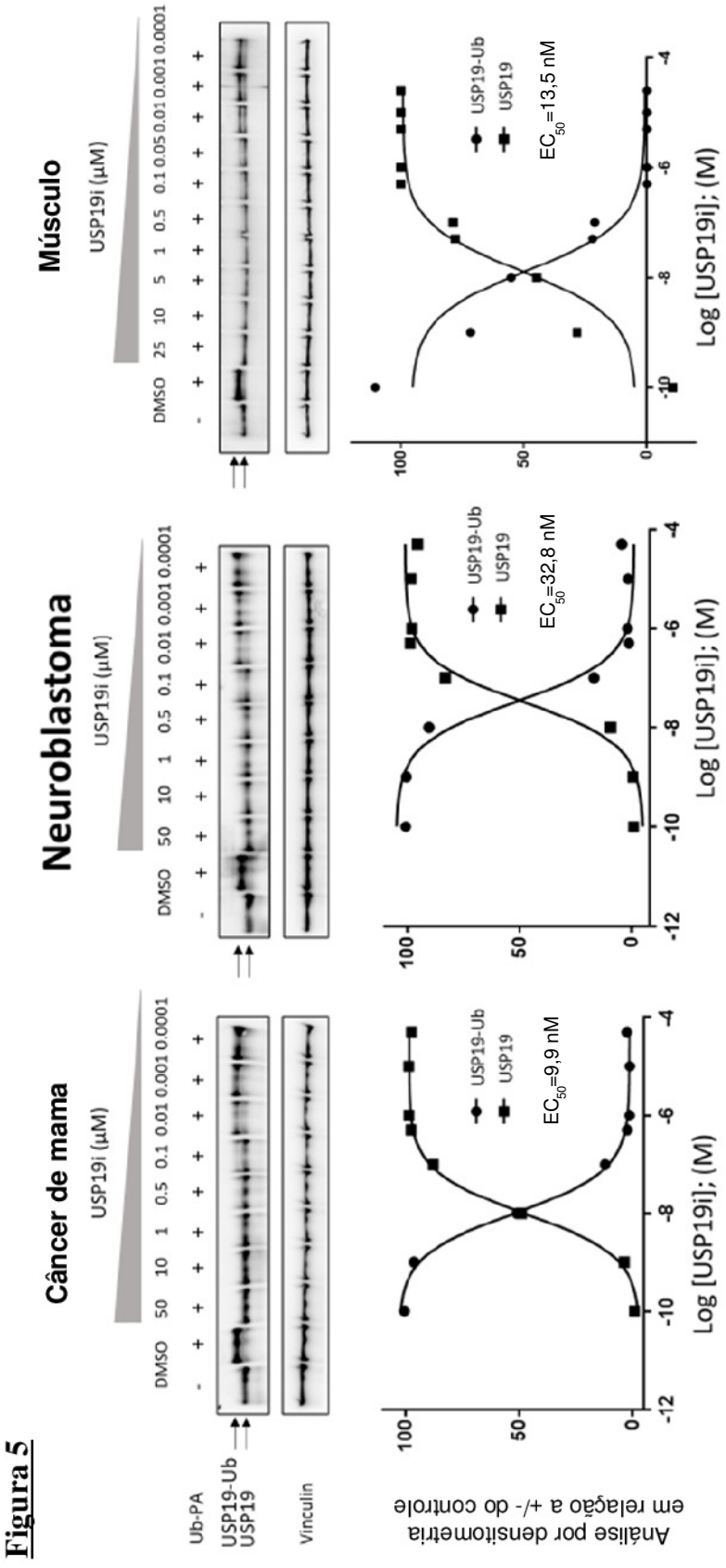
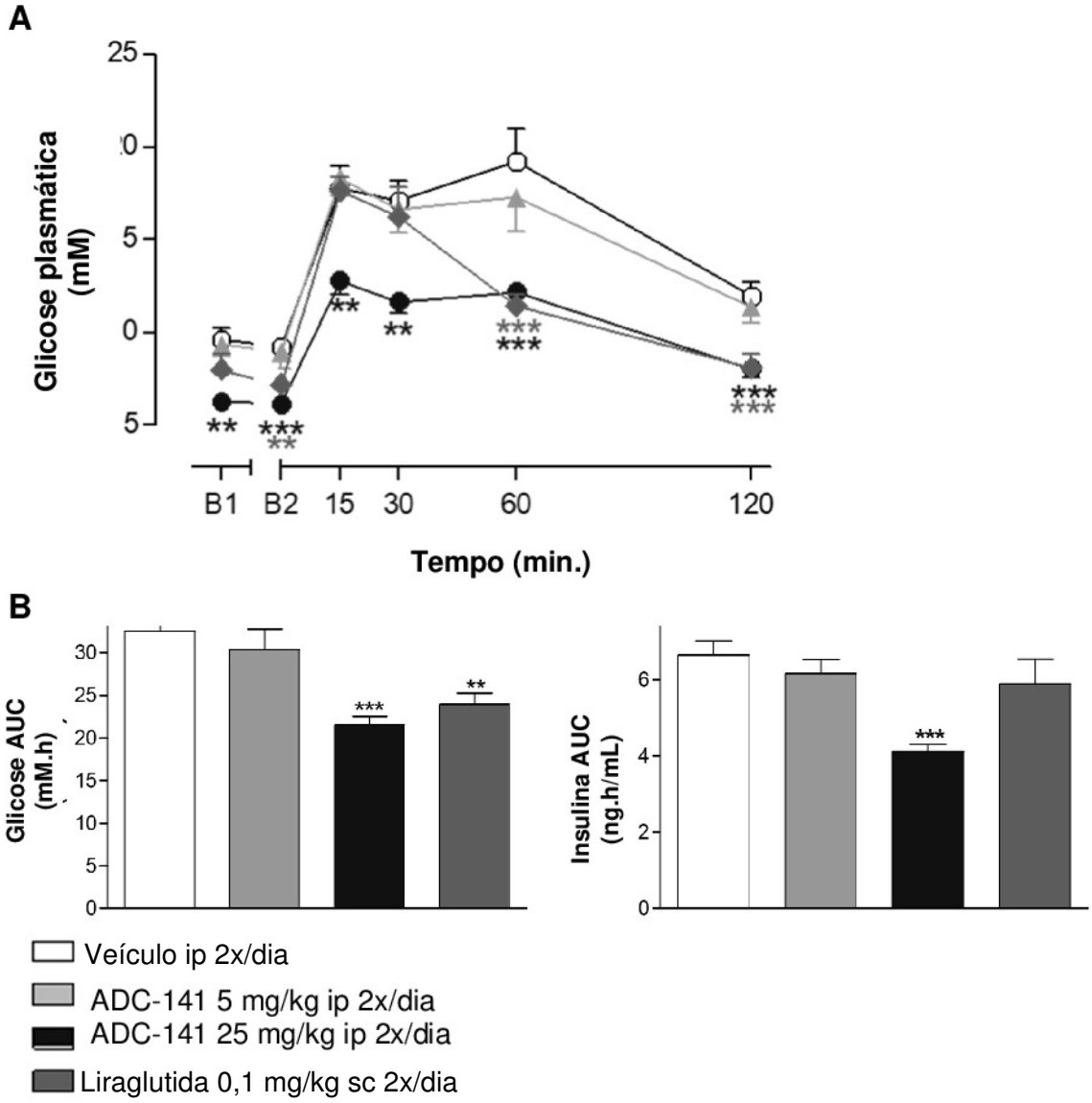

Câncer de mama
Neuroblastoma
Músculo
USP19i (μM)
DMSO 50 10 1 0.5 0.1 0.01 0.001 0.0001
DMSO 25 10 5 1 0.5 0.1 0.05 0.01 0.001 0.0001
Ub-PA
USP19-Ub
USP19
Vinculin
Análise por densitometria em relação a +/- do controle
USP19-Ub
USP19
EC50=9,9 nM
EC50=32,8 nM
EC50=13,5 nM
Log [USP19i]; (M)

Figura 6


A
Glicose plasmática (mM)
25
0
5
0
5
B1
B2
15
30
60
120
Tempo (min.)
B
Glicose AUC (mM.h)
Insulina AUC (ng.h/mL)
Veículo ip 2x/dia
ADC-141 5 mg/kg ip 2x/dia
ADC-141 25 mg/kg ip 2x/dia
Liraglutida 0,1 mg/kg sc 2x/dia

RESUMO

COMPOSTO, ESTEREOISÔMERO, TAUTÔMERO, HIDRATO, DERIVADO DE N-ÓXIDO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, RESISTÊNCIA A INSULINA, DIABETES TIPO II, ATROFIA MUSCULAR E CÂNCER E PARA REDUÇÃO DE PERDA DE MASSA MUSCULAR EM UM INDIVÍDUO, E, INIBIDOR DE USP19

São providos inibidores de USP19, métodos para tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes usando os compostos inibidores de USP19, assim como os compostos para uso em métodos para tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes. São providos também métodos para tratar atrofia muscular, por exemplo, caquexia ou sarcopenia com os compostos inibidores de USP19, além dos compostos para uso nos métodos para tratamento de atrofia muscular.