



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

(21) BR 112021010645-6 A2



(22) Data do Depósito: 06/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 17/08/2021

(54) **Título:** COMPOSTO, 1-(((S)-7-((R)-3-CICLOHEXIL-2-METILPROPANOIL)-10-HIDROXI-7-AZASPIRO[4.5]DECAN-10-IL) METIL)-4-FENIL-5-(PIPERAZINA-1-CARBONILA)PIRIDIN-2(1H)-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DE RESISTÊNCIA À INSULINA, DE DIABETES TIPO II, DE ATROFIA MUSCULAR, DE CÂNCER E PARA REDUZIR PERDA DE MASSA MUSCULAR, E, INIBIDOR DE USP19

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/4545; A61K 31/496; A61K 31/513; A61K 31/5377; A61P 3/04; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 06/12/2018 GB 1819936.4; 28/03/2019 GB 1904341.3.

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

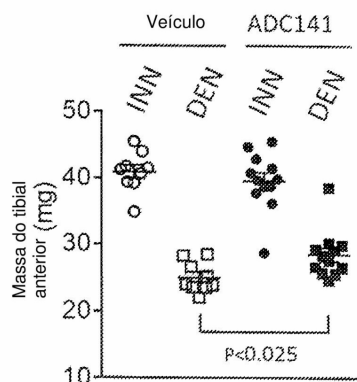
(72) **Inventor(es):** JAMES SAMUEL SHANE ROUNTREE; PETER HEWITT; MARY MELISSA MCFARLAND; FRANK BURKAMP; CHRISTINA BELL; COLIN O'DOWD; TIMOTHY HARRISON; MATTHEW DUNCAN HELM; EWELINA ROZYKA; AARON CRANSTON; XAVIER JACQ; LAUREN PROCTOR.

(86) **Pedido PCT:** PCT GB2019053456 de 06/12/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/115500 de 11/06/2020

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

(57) **Resumo:** COMPOSTO, 1-(((S)-7-((R)-3-CICLOHEXIL-2-METILPROPANOIL)-10-HIDROXI-7-AZASPIRO[4.5]DECAN-10-IL) METIL)-4-FENIL-5-(PIPERAZINA-1-CARBONILA)PIRIDIN-2(1H)-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DE RESISTÊNCIA À INSULINA, DE DIABETES TIPO II, DE ATROFIA MUSCULAR, DE CÂNCER E PARA REDUZIR PERDA DE MASSA MUSCULAR, 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, 1-(((S)-7-((R)-3-CICLOHEXIL-2-METILPROPANOIL)-10-HIDROXI-7-AZASPIRO[4.5]DECAN-10-IL)METIL)-4-FENIL-5-(PIPERAZINA-1-CARBONILA)PIRIDIN-2(1H)-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DE RESISTÊNCIA À INSULINA, DE DIABETES TIPO II, DE ATROFIA MUSCULAR, DE CÂNCER E PARA REDUZIR PERDA DE MASSA MUSCULAR, E, INIBIDOR DE USP19

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção é dirigida a um método de tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes. Em particular, a invenção provê métodos de tratamento desses distúrbios metabólicos com compostos inibidores de USP19 e provê adicionalmente esses compostos para uso em métodos de tratamento de obesidade, síndrome metabólica e/ou diabetes. A presente invenção é dirigida também a um método de tratamento de atrofia muscular, por exemplo, caquexia ou sarcopenia. Em particular, a invenção provê métodos de tratamento de atrofia muscular com compostos inibidores de USP19, além desses compostos para uso em métodos de tratamento de atrofia muscular.

FUNDAMENTOS

[002] De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a epidemia global de obesidade é uma ameaça crescente à saúde pública. A obesidade está associada a comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares (por exemplo, doença cardíaca coronária, hipertensão e acidente vascular cerebral), osteoartrite e doenças pulmonares (por exemplo, apneia do sono). A obesidade também está associada a distúrbios metabólicos, como síndrome metabólica, diabetes tipo II e intolerância à glicose.

[003] Os atuais tratamentos primários para a obesidade (dieta e exercícios) requerem mudança comportamental por parte do indivíduo. No entanto, manter essas mudanças comportamentais é frequentemente difícil e

fatores socioeconômicos podem resultar em barreiras ao acesso. A cirurgia bariátrica é eficaz, mas não é acessível ou apropriada para muitos indivíduos. Há, portanto, a necessidade de provê novas terapias para a obesidade que possam ser usadas no lugar ou juntamente com as intervenções existentes.

[004] A resistência à insulina é caracterizada por uma resposta reduzida ou refratária à insulina produzida pelo organismo, resultando em sintomas como hiperglicemia, hiperlipidemia e/ou ganho de peso. A resistência à insulina pode ser causada por obesidade ou infecção viral, embora não se limite a essas condições. Em última análise, a resistência à insulina pode progredir para diabetes tipo II.

[005] O controle da resistência à insulina é feito principalmente por meio de mudanças na dieta e nos níveis de atividade. No entanto, da mesma forma que a obesidade, manter essas mudanças comportamentais pode ser desafiador. No contexto do diabetes tipo II, a terapia de resistência à insulina com metformina ou tiazolidinedionas pode levar a melhoras na glicemia, embora a eficácia seja variável. Consequentemente, há uma necessidade de novas terapias para o tratamento da resistência à insulina, por exemplo em pacientes com diabetes tipo II.

[006] A perda muscular é uma complicação comum de muitas doenças prevalentes (por exemplo, câncer, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, acidente vascular cerebral) e uma característica proeminente do envelhecimento. A perda muscular causa fraqueza e limita a mobilidade, sobrecarregando tanto os cuidadores quanto o sistema de saúde. A perda severa de massa muscular resulta em morte. A perda de massa muscular é um preditor independente da mortalidade em muitas condições, independentemente da gravidade da doença. Nos cânceres gastrointestinais, na apresentação inicial, ela já está presente em 41% dos pacientes, mas muitas vezes mascarada pela obesidade. Este desgaste muscular prediz não apenas a morte, mas o aumento da toxicidade limitante

da dose para a quimioterapia, bem como recaída precoce [7]. Estudos de alta qualidade em animais demonstraram que o tratamento da perda de massa muscular na caquexia do câncer prolonga a sobrevida independentemente de qualquer efeito sobre a carga tumoral [9]. O tratamento da atrofia muscular pode, portanto, não apenas melhorar a qualidade de vida, mas também a sobrevida.

[007] Apesar da ampla prevalência de perda muscular e suas importantes consequências médicas e sociais, não existem terapias aprovadas. Tal terapêutica teria um grande impacto na qualidade e duração da vida, bem como reduziria os custos de assistência à autonomia no domicílio e cuidados institucionalizados. Existe, portanto, a necessidade de uma terapia eficaz para a atrofia muscular.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] USPs são a maior subfamília da família de enzimas desubiquitinantes (DUBs) com mais de 60 membros da família relatados até o momento (Komander D. *et al.*, *Nat. Rev. Mol.* (2009), 10, 550-563; Claque M. *et al.*, *Physiol. Rev.* (2013), 93, 1289-1315).

[009] Entre todas as USPs, USP19 é um membro importante devido às suas implicações em condições patológicas, incluindo, mas não restrito a distúrbios de atrofia muscular, câncer, neurodegeneração e doenças degenerativas, bem como resposta imune antiviral. USP19 expressa como múltiplas isoformas variando em comprimento de 71,09 kDa (isoforma 2) a 156,03 kDa (isoforma 5) com a sequência canônica (isoforma 1) de 145,65 kDa de tamanho (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). Localizada no retículo endoplasmático, USP19 é um componente chave 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). Em particular, USP19 está envolvido nas últimas etapas da maquinaria de controle de qualidade de proteínas, resgatando substratos ERAD que foram retrotranslocados para o citosol. A 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, a USP19 foi recentemente apontada na estabilização de substratos proteicos múltiplos e potencialmente importantes. Por exemplo, USP19 interage com proteínas SIAH para resgatar HIF1 α da degradação em condições de hipóxia (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 ubiquitina ligase KPC1 que está envolvida na regulação do inibidor da quinase dependente da ciclina p27^{Kip1} (Lu Y. *et al.*, *Mol. Cell Biol.* (2009), 29, 547-558). Knock-out de USP19 por RNAi leva ao acúmulo de p27^{Kip1} e inibição da proliferação celular (Lu L. *et al.*, *PLoS ONE* (2011), 6, e15936). Também se descobriu que USP19 interage com os inibidores da 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 BIRC2/ cIAP1 e BIRC3/ cIAP2. Knockdown de USP19 também aumenta a ativação de caspase induzida por TNF α e apoptose de uma forma dependente de BIRC2/c-IAP1 e BIRC3/c-IAP2. Além de algum envolvimento direto na regulação da resposta à hipóxia e estresse ER, USP19 também foi apontado recentemente como um regulador positivo da autofagia e regulador negativo da sinalização do interferon tipo I (IFN, resposta imune antiviral) pela desubiquitinação de Beclin-1. Verificou-se que USP19 estabiliza Beclin-1 no nível pós-tradução removendo as cadeias de ubiquitina ligadas a K11 de Beclin-1 em Lysine 437 (Jin S. *et al.*, *EMBO J.* (2016), 35, 866-880). USP19 regula negativamente a via de sinalização de IFN tipo I, bloqueando a

interação de RIG-I-MAVS de uma maneira dependente de Beclin-1. A depleção de USP19 ou Beclin-1 inibe o fluxo autofágico e promove a sinalização de IFN tipo I, bem como a imunidade antiviral celular (Jin S. *et al.*, *EMBO J.* (2016), 35, 866-880; Cui J. *et al.*, *Autophagy* (2016), 12, 1210-1211). Descobertas recentes também indicam que USP19 pode afetar negativamente a sinalização de IFN antiviral tipo I celular regulando o substrato de TRAF3 (Gu Z. *et al.*, *Future Microbiol.* (2017), 12, 767-779) USP19 também foi recentemente apontado na via de sinalização Wnt ao estabilizar o co-receptor LRP6 (Perrody E. *et al.*, *ELife* (2016), 5, e19083) e nos processos de reparo de DNA, mais particularmente a estabilidade e integridade cromossômica, regulando as proteínas HDAC1 e HDAC2 (Wu M. *et al.*, *Oncotarget* (2017), 8, 2197-2208).

[0010] USP19 também foi apontado na atrofia muscular, síndromes de perda de músculo e outros distúrbios de atrofia do músculo esquelético (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). Isto foi apoiado, 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).

[0011] Estudos in vivo demonstraram que camundongos sem o gene USP19 (camundongos USP19 KO) exibiram uma diminuição na massa gorda 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 USP19 KO também exibiram maior tolerância à glicose e maior sensibilidade à insulina quando

alimentados com uma dieta rica em gordura.

[0012] Esses estudos de knock-out de gene descrevem uma conexão entre USP19 e obesidade, bem como USP19 e sensibilidade à insulina. No entanto, nenhum estudo in vivo foi descrito demonstrando que os inibidores farmacológicos da USP19 são uma abordagem eficaz para o tratamento da obesidade. Da mesma forma, nenhum estudo in vivo demonstrou que os inibidores farmacológicos de USP19 podem ser eficazes no aumento da sensibilidade à insulina.

[0013] Estudos anteriores demonstraram que camundongos sem o gene USP19 (camundongos USP19 KO) eram resistentes à perda de massa muscular em resposta a ambos os glicocorticoides, uma causa sistêmica comum de atrofia muscular, bem 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).

[0014] Esses estudos de knock-out de genes descrevem uma conexão entre USP19 e atrofia muscular. No entanto, nenhum estudo in vivo foi descrito demonstrando que os inibidores farmacológicos da USP19 são uma abordagem eficaz para o tratamento de condições de perda muscular (por exemplo, caquexia e sarcopenia).

[0015] Conforme estabelecido nos Exemplos acompanhantes, é demonstrado aqui pela primeira vez que o tratamento farmacológico com um inibidor de USP19 pode induzir efeitos terapêuticos em um modelo in vivo de tipo selvagem. Em particular, é demonstrado pela primeira vez que os inibidores de USP19 reduzem a deposição de gordura em um modelo in vivo, indicando que os inibidores de USP19 podem ser um tratamento eficaz para a obesidade.

[0016] Da mesma forma, é demonstrado aqui pela primeira vez que os inibidores de USP19 podem reduzir a perda de massa muscular em um modelo in vivo de atrofia muscular.

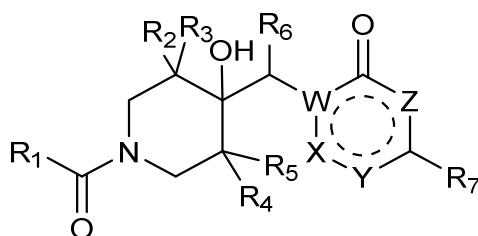
[0017] Da mesma forma, é demonstrado aqui pela primeira vez que os inibidores de USP19 podem tratar os sintomas de resistência à insulina, conforme indicado por uma resposta melhorada à glicose.

[0018] WO2018/020242 provê pela primeira vez uma série de compostos que inibem USP19, conforme determinado por ensaio in vitro. Os conteúdos de WO2018/020242 são expressamente incorporados neste documento por referência na sua totalidade, e particularmente em relação aos compostos aqui descritos, sua síntese, métodos de produção e sua atividade inibidora in vitro.

[0019] Os exemplos aqui proveem os primeiros dados que demonstram a eficácia dos compostos inibidores de USP19, por exemplo aqueles de WO2018/020242, em um modelo in vivo.

[0020] Assim, é demonstrado nos Exemplos acompanhantes que os compostos inibidores de USP19 aqui providos são capazes de tratar uma série de condições de doença. Tomados em conjunto, os dados in vitro e in vivo demonstram que compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem ser compostos terapêuticos eficazes.

[0021] Concordemente, em um primeiro aspecto da invenção provê um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método terapia, em que o composto é um composto conforme a fórmula (I):



(I)

em que:

R_1 é um grupo alquila, alquenila, alquinila, éter, cicloalquila, alquilocicloalquila, heterocicloalquila, alquil-heterocicloalquila, arila,

arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila opcionalmente substituído;

R_2 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_3 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_5 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_2 e R_4 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados,

R_4 e R_5 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados;

R_6 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

W é C ou N;

X é N ou CR_8 , em que R_8 é H ou alquila C1-C6 opcionalmente substituída,

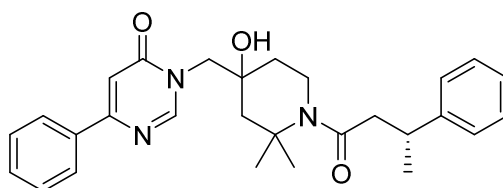
Y é N ou CR_9

Z é CH ou NH,

em que R_9 é H ou alquila, amido, amino, arila, heteroarila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, halo, carbonila, éster, aminoalquila ou ciano opcionalmente substituído(a);

R_7 é hidrogênio, halo ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, amino, arila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, arilóxi, heteroarila ou heterocicloalquila opcionalmente substituído;

ou o composto



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

[0022] Em um aspecto adicional, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar obesidade.

[0023] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da obesidade compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, conforme definido em relação ao primeiro aspecto, 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 aspecto.

[0024] Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar a resistência à insulina. Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar diabetes tipo II.

[0025] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da resistência à insulina compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[0026] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da diabetes tipo II compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[0027] Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar a atrofia muscular. Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto como definido em relação ao primeiro aspecto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar caquexia ou sarcopenia.

[0028] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da atrofia muscular compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[0029] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da caquexia ou sarcopenia compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um

composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[0030] É adicionalmente demonstrado aqui que o composto inibidor de USP19, conforme descrito em relação ao primeiro aspecto, exibe permeabilidade celular e envolvimento de alvo potente em linhas de células cancerosas. A permeabilidade celular e o envolvimento do alvo nas células cancerosas são comparáveis aos observados nas células musculares. Como demonstrado aqui, os inibidores de USP19 exibem efeitos terapêuticos potentes in vivo na perda de massa muscular. Assim, por extensão, uma vez que envolvimento do alvo semelhante é visto em células cancerosas, espera-se que os inibidores farmacológicos de USP19 sejam eficazes em exercer efeitos terapêuticos no câncer, devido à associação de USP19 e processos oncogênicos descritos acima.

[0031] Concordemente, em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar câncer.

[0032] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento de câncer compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[0033] Em tais modalidades preferidas, o câncer a ser tratado de acordo com a invenção é câncer de mama ou neuroblastoma.

[0034] Os dados aqui apresentados são a primeira demonstração da eficácia dos inibidores de USP19 como fármacos terapêuticos eficazes. Esta eficácia é demonstrada em uma variedade de condições patológicas. Concordemente, em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso no tratamento da obesidade. Em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso no tratamento de atrofia muscular. Em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso no tratamento de diabetes tipo II. Em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso no tratamento do câncer.

[0035] Em um aspecto adicional, é provido um método para tratamento de câncer, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo II e/ou atrofia muscular, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um inibidor de USP19.

[0036] Outras modalidades preferidas da invenção aparecem ao longo do relatório descritivo e, em particular, nos exemplos. Particularmente preferidos são aqueles compostos nomeados tendo maior atividade conforme testado. Os compostos com atividade superior são mais preferidos do que aqueles com atividade inferior.

[0037] Cada aspecto ou modalidade, conforme definido neste documento, pode ser combinado com qualquer outro aspecto(s) ou modalidade(s), a menos que seja claramente indicado o contrário. Em particular, qualquer característica indicada como sendo preferida ou vantajosa pode ser combinada com qualquer outra característica ou características indicadas como sendo preferida ou vantajosa.

FIGURAS

[0038] **Figura 1:** Efeito da inibição farmacológica de USP19 na massa do tibial anterior. (A) Massa do tibial anterior (mg) de camundongos tratados com veículo ou composto inibidor de USP19 ADC-141. A massa é dada para o músculo do membro que sofreu denervação do nervo ciático (DEN) e também do membro inervado (DCI). (B) Perda percentual de massa do músculo tibial anterior como resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e inibidor de USP19 (ADC-141). Porcentagem calculada como uma proporção da massa do músculo do membro inervado do mesmo camundongo. (C) Perda de massa do músculo tibial anterior (em mg) como resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e tratados com inibidor de USP19 (ADC-141). $P < 0,025$.

[0039] **Figura 2:** Efeito da inibição farmacológica de USP19 na massa muscular do gastrocnêmio. (A) Massa muscular do gastrocnêmio (mg) de camundongos tratados com veículo ou composto inibidor de USP19 ADC-141. A massa é dada para o músculo do membro que sofreu denervação do nervo ciático (DEN) e também do membro inervado (DCI). (B) Perda percentual de massa muscular do gastrocnêmio como resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e inibidor de USP19 (ADC-141). Porcentagem calculada como uma proporção da massa do músculo do membro inervado do mesmo camundongo. (C) Perda de massa muscular do gastrocnêmio (em mg) como resultado da desnervação em camundongos tratados com veículo e tratados com inibidor de USP19 (ADC-141).

[0040] **Figura 3:** (A) Efeito da inibição farmacológica de USP19 na massa gorda. A camada de gordura epididimal foi coletada de camundongos tratados com veículo e inibidor de USP19 (ADC-141), com camundongos tratados com inibidor de USP19 mostrando uma redução significativa na massa gorda. (B) Efeito da inibição farmacológica de USP19 na massa do fígado. O fígado foi coletado de camundongos tratados com veículo e inibidor

de USP19 (ADC-141). Foi observado um aumento na massa do fígado, provavelmente devido ao acúmulo de compostos de fármaco no fígado. (C) Alteração percentual no peso corporal total em camundongos DIO de controle tratados com veículo. Inibidor USP19 5 mg/kg ip duas vezes ao dia, inibidor USP19 25 mg/kg ip duas vezes ao dia ou liraglutida de controle positivo 0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia (barras da esquerda para a direita, respectivamente); (D) Alteração percentual na massa magra geral e (E) alteração percentual na massa gorda geral no veículo, inibidor USP19 5mg/kg, inibidor USP19 25mg/kg e camundongos tratados com liraglutida (da esquerda para a direita, respectivamente). *** $p < 0,001$ vs veículo.

[0041] **Figura 4:** Análise da composição corporal de camundongos em um modelo de obesidade induzida por dieta, tratados com o inibidor USP19 ACD-141 ou liraglutida. Todos os camundongos foram alimentados com uma dieta rica em gordura e tratados conforme indicado. Os resultados para a massa total do tecido, gordura corporal total e porcentagem de proteína corporal foram determinados. A porcentagem de cinzas da carcaça também foi determinada. As médias são ajustadas para diferenças entre os grupos de tratamento no peso corporal do Dia 1. As barras de erro mostram SEM. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

[0042] **Figura 5:** Envolvimento alvo de célula de composto inibidor de USP19 em câncer de mama, neuroblastoma e linhas de células de músculo esquelético. EC_{50} foi determinado por densitometria.

[0043] **Figura 6:** Resposta ao teste oral de tolerância à glicose (OGTT) em camundongos obesos. (A) Cronograma da resposta da glicose no plasma em camundongos de controle tratados com veículo (círculos), inibidor de USP19 5 mg/kg ip duas vezes por dia (triângulo), inibidor de USP19 25 mg/kg ip duas vezes por dia (círculo sólido) ou liraglutida de controle positivo 0,1 mg/kg sc duas vezes por dia (diamante); (B) AUC de glicose (mM.hr) e (C) AUC de insulina (ng.hr/ml) para veículo, inibidor de USP19 5mg/kg,

inibidor de USP19 25mg/kg e liraglutida (da esquerda para a direita, respectivamente). ** $p < 0,01$ vs veículo; *** $p < 0,001$ vs veículo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0044] A menos que definido de outra forma aqui, os termos científicos e técnicos usados em conexão com a presente invenção devem ter os significados que são comumente entendidos pelos versados na técnica. O significado e o escopo dos termos devem ser claros, entretanto, no caso de qualquer ambiguidade latente, as definições providas aqui têm precedência sobre qualquer dicionário ou definição extrínseca.

[0045] Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, a menos que especificado em contrário, os seguintes termos têm o significado indicado:

Conforme usado aqui, um inibidor de USP19 se refere a um composto que atua em USP19 de modo a diminuir a atividade da enzima. Exemplos de inibidores de USP19 são compostos aqui exemplificados. Preferencialmente, um inibidor de USP19 exibe um IC_{50} inferior a 5 μM , preferencialmente inferior a 0,5 μM .

[0046] Conforme usado neste documento, "obesidade" se refere à condição médica caracterizada por excesso de gordura corporal. A obesidade pode ser caracterizada por, por exemplo, um índice de massa corporal (IMC) maior que 30. O tratamento da obesidade pode ser indicado, por exemplo, pela redução da gordura corporal, em termos de porcentagem e/ou massa absoluta. O tratamento da obesidade também pode ser exemplificado por uma redução na taxa de acúmulo de gordura corporal por um indivíduo em comparação com antes do tratamento.

[0047] Conforme usado neste documento, "resistência à insulina" se refere à condição médica caracterizada por uma resposta anormalmente fraca à insulina. Uma vez que a resistência à insulina normalmente não é tratada por tratamento com insulina exógena, a resistência é tipicamente à insulina

produzida pelo corpo do indivíduo, embora o indivíduo também 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 um teste de tolerância à glicose (GTT) de glicemia de 7,8 mmol/L ou superior. O diabetes tipo II é geralmente diagnosticado após um teste de tolerância à glicose (GTT) de glicemia de 11,1 mmol/L ou superior.

[0048] O tratamento da resistência à insulina pode ser indicado por uma melhora (isto é, redução) na GTT de glicemia do indivíduo em comparação com antes do tratamento. O tratamento também pode ser indicado por uma redução na concentração de açúcar no sangue do indivíduo em condições normais em comparação com antes do tratamento.

[0049] Conforme usado neste documento, "atrofia muscular" e "perda de massa muscular" são usados indistintamente para se referir à diminuição da massa muscular em um indivíduo, incluindo no contexto de caquexia ou sarcopenia, por exemplo. A atrofia muscular pode ser o resultado de deficiência temporária ou permanente, imobilização temporária ou permanente de um membro, repouso prolongado, caquexia (por exemplo, como resultado de câncer, insuficiência cardíaca ou DPOC) ou sarcopenia.

[0050] O tratamento da atrofia muscular pode ser caracterizado como a diminuição da taxa de atrofia - ou seja, o tratamento resulta em menos perda de massa muscular em um determinado período de tempo. Preferencialmente, o tratamento bem-sucedido não resulta em perda de massa muscular.

[0051] O termo "grupo alquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada contendo tipicamente 1 a 15 átomos de carbono, tal como 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de carbono. Um grupo "alquila C_n" 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 por meio de um átomo de

carbono. Exemplos de tais substituintes incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila (ramificada ou não ramificada), hexila (ramificada ou não ramificada), heptila (ramificada ou não ramificada), octila (ramificada ou não ramificada), nonila (ramificada ou não ramificada) e decila (ramificada ou não ramificada).

[0052] O termo "grupo alquenila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; tais como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono. 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.

[0053] O termo "grupo alquinila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; tais como 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6 ou 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos de tais substituintes incluem etinila, 1-propinila, 3-propinila, 1-butinila, 3-butinila e 4-butinila.

[0054] O termo "grupo heteroalquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbila saturado de cadeia linear ou ramificada contendo tipicamente 1 a 15 átomos, tal 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 (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos restantes sendo átomos de carbono. Um grupo "heteroalquila C_n" 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.

[0055] O termo "grupo heteroalquenila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e tipicamente 2 a 15 átomos; tal 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 (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos restantes sendo átomos de carbono. Um grupo "heteroalquenila C_n" 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.

[0056] O termo "grupo heteroalquinila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e tipicamente 2 a 15 átomos de carbono; tal 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 (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos restantes sendo átomos de carbono. Um grupo "heteroalquinila C_n" refere-se a um grupo alifático contendo n átomos de carbono e um 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.

[0057] O termo "grupo carbociclila" (sozinho 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 de carbono no anel ("átomos no anel" são os átomos ligados entre si para formar o anel ou anéis de um substituinte cíclico). Uma carbociclila pode ser uma estrutura de anel simples (monocíclico) ou policíclico.

[0058] Uma carbociclila pode ser uma estrutura de anel único, que tipicamente contém 3 a 8 átomos no anel, mais tipicamente 3 a 7 átomos no anel e mais tipicamente 5 a 6 átomos no anel. Exemplos de tais carbociclilas de anel único incluem ciclopropila (ciclopropanila), ciclobutila (ciclobutanila), ciclopentila (ciclopentanila), ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexila (ciclohexanila), ciclohexenila, ciclohexadienila e fenila. Uma carbociclila pode, alternativamente, ser policíclica (ou seja, pode conter mais de um anel). Os exemplos de carbociclilas policíclicas incluem carbociclilas em ponte, fundidas e espirocíclicas. Em uma carbociclila espirocíclica, um átomo é comum a dois anéis diferentes. Um exemplo de carbociclila espirocíclica é espiropentanila. Em uma carbociclila em ponte, os anéis compartilham pelo menos dois átomos comuns não adjacentes. Exemplos de carbociclilas em ponte incluem biciclo[2,2,1]heptanila, biciclo[2,2,1]hept-2-enil e adamantanila. Em um sistema carbociclila de anel fundido, dois ou mais anéis podem ser fundidos juntos, de modo que dois anéis compartilhem uma ligação comum. Exemplos de carbociclilas de dois ou três anéis fundidos incluem naftalenila, tetra-hidronaftalenila (tetralinila), indenila, indanila (di-hidroindenila), antracenila, fenantrenila e decalinila.

[0059] O termo "grupo cicloalquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarboneto cíclico saturado contendo 3 a 14 átomos de carbono no anel. Uma cicloalquila pode ser um único anel de carbono, que tipicamente contém 3 a 8 átomos de carbono no anel e mais tipicamente 3 a 6 átomos no anel. Entende-se que a ligação a um grupo cicloalquila é por meio de um átomo de anel do grupo cicloalquila.

Exemplos de cicloalquila de anel único incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. Uma carbociclila pode, alternativamente, ser policíclica ou conter mais de um anel. Cicloalquilas policíclicas incluem cicloalquilas em ponte, fundidas e espirocíclicas.

[0060] O termo "alquilocicloalquila" refere-se a um substituinte cicloalquila ligado por meio de uma cadeia alquila. Exemplos de um substituinte alquilocicloalquila incluem ciclohexiletano, onde o ciclohexano está ligado por meio de um ligante de etano. Outros exemplos incluem ciclopropiletano, ciclobutiletano, ciclopentiletano, cicloheptiletano, ciclohexilmetano. Em uma alquilocicloalquila " C_n ", C_n inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no anel cicloalquila. Por exemplo, ciclohexiletano é uma alquilocicloalquila C_8 .

[0061] O termo "grupo arila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma carbociclila aromática contendo de 5 a 14 átomos de carbono no anel, opcionalmente 5 a 8, 5 a 7, opcionalmente 5 a 6 átomos de carbono no anel. Um grupo "arila C_n " refere-se a um grupo aromático contendo n átomos de carbono. Por exemplo, um grupo arila C_6 - C_{10} contém 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. A ligação ao grupo arila ocorre por meio 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 policíclicos, apenas um anel no sistema policíclico deve ser insaturado, enquanto o(s) anel(éis) remanescente(s) pode(m) ser saturado(s), parcialmente saturado(s) ou insaturado(s). A ligação ao grupo arila ocorre por meio de um átomo de carbono contido no anel. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, acridinila, indenila, indanila e tetra-hidronaftila.

[0062] O termo "arilalquila" refere-se a um substituinte arila ligado por meio de uma cadeia alquila. Exemplos de um substituinte arilalquila incluem feniletano/etilbenzeno, em que a cadeia de etano se liga a um grupo

fenila até o ponto de ligação. Em uma arilalquila "Cn", Cn inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no grupo arila. Por exemplo, etilbenzeno é uma arilalquilaC8.

[0063] O termo "grupo heterociclila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma estrutura de anel saturada (ou seja, "heterocicloalquila"), parcialmente saturada (ou seja, "heterocicloalquenila") ou completamente insaturada (ou seja, "heteroarila") contendo um total de 3 a 14 átomos no anel, em que pelo menos um dos átomos do anel é um heteroátomo (isto é, oxigênio, nitrogênio ou enxofre), com os átomos restantes no anel sendo átomos de carbono. Um grupo heterociclila pode, por exemplo, conter 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. Uma heterociclila pode ser uma estrutura de anel simples (monocíclico) ou policíclico.

[0064] Um grupo heterociclila pode ser um único anel, que normalmente contém de 3 a 7 átomos de anel, mais tipicamente de 3 a 6 átomos de anel, e ainda mais tipicamente de 5 a 6 átomos de anel. Exemplos de heterociclilas de anel simples incluem furanila, dihidrofuranila, tetrahydrofuranila, 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, oxadiazolil (incluindo 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolil (furazanila) ou 1,3,4-oxadiazolil), oxatriazolila, dioxazolil oxatiolila, piranila, dihidropiranila, 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.

[0065] Um grupo heterociclila pode, alternativamente, ser policíclico (ou seja, pode conter mais de um anel). Exemplos de grupos heterociclila policíclicos incluem grupos heterociclila em ponte, fundidos e espirocíclicos. Em um grupo heterociclila espirocíclico, um átomo é comum a dois anéis diferentes. Em um grupo heterociclila em ponte, os anéis compartilham pelo menos dois átomos comuns não adjacentes. Em um grupo heterociclila de anel fundido, dois ou mais anéis podem ser fundidos juntos, de modo que dois anéis compartilhem uma ligação comum. Exemplos de grupos heterociclila de anel fundido contendo dois ou três anéis incluem indolizinila, piranopirrolila, 4H-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 anel fundido incluem grupos heterociclila benzo-fundidos, tais como indolila, isoindolila (isobenzazolila, pseudoisoindolila), indoleninila (pseudoindolila), isoindazolila (benzpirazolila), benzazinila (incluindo quinolinila (1-benzazinila) ou benzazinila)), ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzodiazinila (incluindo cinolinila (1,2-benzodiazinila) ou quinazolinila (1,3-benzodiazinila)), benzopiranila (incluindo cromanila ou isocromanila) e benzisoxazinila (incluindo 1,2-benzisoxila 1,4-benzisoxazinila).

[0066] O termo "grupo heterocicloalquila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma heterociclila saturada. Um grupo "heterocicloalquila C_n" 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 de carbono no anel além de pelo menos um heteroátomo. A ligação ao grupo heterocicloalquila ocorre através de um

átomo de carbono ou um dos pelo menos um heteroátomo.

[0067] O termo "alquil-heterocicloalquila" refere-se a um substituinte heterocicloalquila ligado por meio de uma cadeia alquila. Em um alquil-heterocicloalquila " C_n ", C_n inclui os átomos de carbono na cadeia alquila e no anel heterocicloalquila. Por exemplo, a etilpiperidina é um alquil-heterocicloalquila C_7 .

[0068] O termo "grupo heteroarila" (sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa uma heterociclila aromática contendo de 5 a 14 átomos no anel. Um grupo "heteroarila C_n " refere-se a um grupo aromático contendo n átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo. Por exemplo, um grupo arila C_2 - C_{10} 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. Uma heteroarila pode ser um único anel ou 2 ou 3 anéis fundidos. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem anéis de 6 membros, tais como piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila e 1,3,5-, 1,2,4- ou 1,2,3-triazinila; anéis de 5 membros, tais 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. Exemplos de grupos heteroarila policíclicos incluem grupos de anéis fundidos de 6/5 membros, tais como benztiofuranila, benzisoxazolila, benzoxazolila e purinila; e grupos de anel fundido de 6/6 membros, tais como benzopiranila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila e benzoxazinila. No caso de grupos heteroarila policíclicos, apenas um anel no sistema policíclico deve ser insaturado, enquanto o(s) anel(éis) remanescente(s) pode(m) ser saturado(s), parcialmente saturado(s) ou insaturado(s).

[0069] Um grupo heteroarila contendo nitrogênio é um grupo heteroarila em que pelo menos um dos um ou mais heteroátomos no anel é

nitrogênio.

[0070] O termo "heteroarilalquil" refere-se a um substituinte heteroarila ligado por meio de uma cadeia alquila. Exemplos de um substituinte de heteroarilalquila incluem etilpiridina, em que a cadeia de etano liga um grupo piridina ao ponto de ligação.

[0071] O termo "grupo amino" refere-se ao grupo $-NR'R''$. O grupo amino pode ser opcionalmente substituído. Em um grupo amino não substituído, R' e R'' são hidrogênio. Em um grupo amino substituído, R' e R'' cada um independentemente pode ser, mas não está limitado a, hidrogênio, um alquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, alquilcicloalquila, alquil-heterocicloalquil, alcoxi, sulfonila, alquenila, alcanóila, arila, arilalquila, ou um grupo heteroarila, desde que R' e R'' não sejam ambos hidrogênio. Em um grupo amino substituído, R' e R'' podem ciclizar para formar um grupo amino cíclico, por exemplo, um grupo pirrolidina ou um grupo piperidina. Esse grupo amino cíclico pode incorporar outros heteroátomos, por exemplo, para formar um grupo piperazina ou morfolina. Esse grupo amino cíclico pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, com um grupo amino, um grupo hidroxila ou um grupo oxo.

[0072] O termo grupo "aminoalquila" refere-se ao grupo $-R^aNR'R''$, em que R^a é uma cadeia alquila como definida acima e $NR'R''$ é um grupo amino opcionalmente substituído como definido acima. O grupo "aminoalquila C_n " refere-se a um grupo contendo n átomos de carbono. Por exemplo, um grupo aminoalquila C_1 - C_{10} 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 por meio de um átomo de carbono do grupo alquila R^a . Exemplos de substituintes de aminoalquila incluem metilamina, etilamina, metilaminometila, dimetilaminometila, metilaminoetila, dimetilaminoetila,

metilpirrolidina e etilpirrolidina.

[0073] O termo "grupo amido" refere-se ao grupo -C(=O)-NR- . A ligação pode ser através do átomo de carbono e/ou nitrogênio. Por exemplo, o grupo amido pode ser ligado como um substituinte através do átomo de carbono apenas, caso em que o átomo de nitrogênio tem dois grupos R ligados (-C(=O)-NR_2). O grupo amido pode estar ligado apenas pelo átomo de nitrogênio, no caso em que o átomo de carbono tem um grupo R ligado (-NR-C(=O)R).

[0074] O termo "éter" refere-se a um grupo -O- alquila ou um grupo -alquil-O- alquila, por exemplo, um grupo metoxi, um grupo metoximetila ou um grupo etoxietila. A(s) cadeia(s) alquila(s) de um éter podem ser cadeias lineares, ramificadas ou cíclicas. O grupo éter pode ser opcionalmente substituído (um "éter substituído") com um ou mais substituintes. Um éter C_n refere-se a um grupo éter com n carbonos em todas as cadeias alquila do grupo éter. Por exemplo, um éter $\text{CH(CH}_3\text{)-O-C}_6\text{H}_5$ é um grupo éter C_8 .

[0075] O termo "grupo alcoxi" refere-se a um grupo -O- alquila. O grupo alcoxi pode referir-se a cadeias oxi-hidrocarboneto lineares, ramificadas ou cíclicas, saturadas ou insaturadas, incluindo, por exemplo, metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila, butoxila, t-butoxila e pentoxila. O grupo alcoxi pode ser opcionalmente substituído (um "alcoxi substituído") com um ou mais substituintes de grupo alcoxi.

[0076] O termo "grupo ariloxi" refere-se a um grupo -O- arila, por exemplo, um grupo fenoxi. Um substituinte ariloxi pode ele próprio estar opcionalmente substituído, por exemplo com um halogênio.

[0077] O termo "alquiléster" refere-se a um grupo -C(O)OR , onde R é um grupo alquila conforme definido neste documento. Um exemplo de um alquiléster é o metanoato de etila - isto é, R é um grupo etil.

[0078] O termo "hidroxila" refere-se a um grupo -OH .

[0079] O termo "grupo oxo" refere-se ao grupo (=O) , isto é, 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 ligado a um átomo de carbono. Exemplos de substituintes de carbonila incluem aldeídos (-C(=O)H), acetila (-C(=O)CH_3) e grupos de ácido carboxílico/carboxila (-C(=O)OH).

[0080] O termo "grupo halo" refere-se a um grupo selecionado a partir de cloro, flúor, bromo e iodo. Preferencialmente, o grupo halo é selecionado a partir de cloro e flúor.

[0081] Um grupo alquila, alquenila, alquinila, carbociclila (incluindo cicloalquila, cicloalquenila e arila), heterociclila (incluindo heterocicloalquila, heterociloalquenila, heteroarila, heterociclila contendo nitrogênio), amino, amido, éster, éter, alcoxi ou sulfonamida pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, que podem ser iguais ou diferentes. Um substituinte pode ser ligado através de um átomo de carbono e/ou um heteroátomo no grupo alquila, alquenila, alquinila, carbociclila (incluindo cicloalquila, cicloalquenila e arila), heterociclila (incluindo heterocicloalquila, heterociloalquenila, heteroarila, heterociclila contendo nitrogênio, heteroarila contendo nitrogênio), amino, amido, éster, éter, alcoxi ou sulfonamida. O termo "substituinte" (ou "radical") inclui, mas não está limitado a alquila, alquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, aralquila, aralquila 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, alcanoila, hidroxila, ariloxila, alcoxila, alquiltio, ariltio, aralquiloxil, aralquiltio, carboxila, alcovicarbonila, oxo, alquilsulfonila, arilsulfonila e sulfoximinila.

[0082] 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, carbocíclica, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterocicloalquila, heterocicloalquila substituída, cicloalquenila, cicloalquenila substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, nitro, tio, alcanoila, hidroxila, ariloxila, alcoxila, alquiltio, ariltio, aralquiloxil, aralquiltio, carboxila, alcoxicarbonila, oxo, alquilsulfonila e arilsulfonila.

[0083] Se um grupo, por exemplo um grupo alquila, for "opcionalmente substituído", entende-se que o grupo tem um ou mais substituintes anexados (substituídos) ou não tem quaisquer substituintes anexados (não substituídos).

[0084] Se um grupo for substituído por outro grupo opcionalmente substituído, entende-se que o primeiro substituinte pode ser ele próprio não substituído ou substituído.

[0085] Para completar, também é notado que certas fórmulas químicas usadas neste documento definem sistemas deslocalizados. Esta definição é conhecida na técnica como uma definição de aromaticidade e pode indicar a presença de, por exemplo, um sistema mono-, di- ou tri-cíclico planar que contém $(4n + 2)$ elétrons onde n é um número inteiro. Em outras palavras, esses sistemas podem apresentar aromaticidade de Hückel.

[0086] 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. Como tal, os compostos podem ser providos como estereoisômeros únicos, diastereômeros únicos, misturas de estereoisômeros ou como misturas racêmicas, a menos que especificado de outra forma. Os estereoisômeros são conhecidos na técnica como moléculas que têm a mesma fórmula molecular e sequência de átomos ligados, mas que diferem em suas orientações espaciais

de seus átomos e/ou grupos.

[0087] Além disso, os compostos da presente invenção podem exibir tautomerismo. Cada forma tautomérica se destina a cair dentro do escopo da invenção.

[0088] Além disso, os compostos da presente invenção podem ser providos como um pró-fármaco. Os pró-fármacos são transformados, geralmente in vivo, de uma forma para as formas ativas dos fármacos aqui descritos.

[0089] Além disso, será entendido que os elementos descritos neste documento podem ser o isótopo comum ou um isótopo diferente do isótopo comum. Por exemplo, um átomo de hidrogênio pode ser ^1H , ^2H (deutério) ou ^3H (trítio).

[0090] Além disso, os compostos da presente invenção podem ser providos na forma dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou como cocristais.

[0091] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a compostos iônicos formados pela adição de um ácido a uma base. O termo refere-se a tais sais que são considerados na técnica como sendo adequados para uso em contato com um paciente, por exemplo in vivo e os sais farmaceuticamente aceitáveis são geralmente escolhidos por suas características não tóxicas e não irritantes.

[0092] O termo "cocrystal" refere-se a um cristal molecular de múltiplos componentes, que pode compreender interações não iônicas.

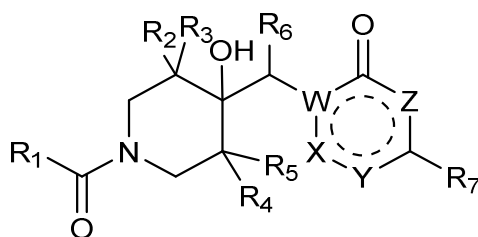
[0093] Sais farmaceuticamente aceitáveis e cocristais podem ser preparados por cromatografia de troca iônica ou pela reação da base livre ou forma ácida de um composto com quantidades estequiométricas ou com um excesso do ácido ou base inorgânico ou orgânico formador de sal desejado em um ou mais adequados solventes, ou por mistura do composto com outro composto farmaceuticamente aceitável capaz de formar um cocrystal.

[0094] Sais conhecidos na técnica como geralmente adequados para uso em contato com um paciente incluem 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. Estes podem incluir cátions baseados em metais alcalinos e alcalino-terrosos, como sódio, potássio, cálcio e magnésio, bem como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio. É feita referência adicional ao número de fontes da literatura que pesquisam sais farmacologicamente aceitáveis adequados, por exemplo, o manual de sais farmacêuticos publicado pela IUPAC.

[0095] Além disso, os compostos para uso de acordo com a presente invenção podem por vezes existir como zwitteríons, que são considerados como parte da invenção.

[0096] É demonstrado nos Exemplos anexos que os compostos providos são inibidores potentes de USP19 e, além disso, que compostos inibidores de USP19 potentes tratam eficazmente uma série de condições patológicas. Tomados em conjunto, os dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem ser compostos terapêuticos eficazes.

[0097] Concordemente, em um primeiro aspecto da invenção provê um composto, ou um sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método terapia, em que o composto é um composto conforme a fórmula (I):



(I)

em que:

R_1 é um grupo alquila, alquenila, alquinila, éter, cicloalquila, alquilcicloalquila, heterocicloalquila, alquil-heterocicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila opcionalmente substituído;

R_2 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_3 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_5 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_2 e R_4 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados,

R_4 e R_5 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados;

R_6 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

W é C ou N;

X é N ou CR_8 , em que R_8 é H ou alquila C1-C6 opcionalmente substituída,

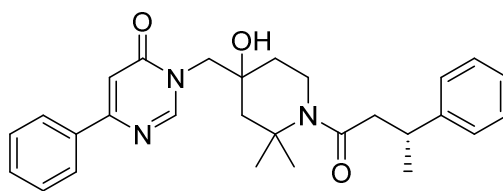
Y é N ou CR_9

Z é CH ou NH,

em que R_9 é H ou alquila, amido, amino, arila, heteroarila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, halo, carbonila, éster, aminoalquila ou ciano opcionalmente substituído(a);

R_7 é hidrogênio, halo ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, amino, arila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, arilóxi, heteroarila ou heterocicloalquila opcionalmente substituído;

ou o composto



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

[0098] É demonstrado aqui que os compostos inibidores potentes de USP19 aqui providos reduzem eficazmente a acumulação de gordura *in vivo*. Estudos de knockout de genes 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 observados nesses estudos precisam ser considerados juntamente com os possíveis fatores de confusão inerentes aos estudos de knockout, como processos de desenvolvimento alterados ou fisiológicos subjacentes. Por essas razões, a inibição farmacológica aguda ou crônica de uma enzima nem sempre resulta em resultados fisiológicos semelhantes aos da ablação genética.

[0099] Os dados providos aqui são a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir o acúmulo de gordura em um fundo de tipo selvagem. Tomados em conjunto, os dados *in vitro* e *in vivo* demonstram que compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem tratar eficazmente a obesidade.

[00100] Concordemente, em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso em um método de tratamento da obesidade.

[00101] Em um aspecto adicional, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto, ou um sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar obesidade.

[00102] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da obesidade compreendendo a administração a um indivíduo em

necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro aspecto, 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 aspecto.

[00103] É adicionalmente demonstrado aqui que os compostos inibidores potentes de USP19 aqui providos podem tratar eficazmente a resistência à insulina. Estudos de knockout de genes descreveram uma associação entre USP19 e sensibilidade à insulina (Coyne et al, supra). Coyne et al. descrevem uma melhora sensibilidade à insulina em camundongos knockout USP19, mas, como observado acima, não se poderia presumir que os efeitos se traduziriam em inibição farmacológica de USP19 em indivíduos do tipo selvagem.

[00104] Os dados providos aqui são a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode tratar eficazmente a resistência à insulina.

[00105] Concordeamente, em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso em um método de tratamento da resistência à insulina. Em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso em método de tratamento de diabetes tipo II.

[00106] Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar a resistência à insulina. Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar diabetes tipo II.

[00107] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da resistência à insulina compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[00108] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da diabetes tipo II compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, conforme definido em relação ao primeiro 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 aspecto da invenção.

[00109] É demonstrado nos Exemplos anexos que os compostos providos são inibidores potentes de USP19 e, além disso, que compostos inibidores de USP19 potentes tratam eficazmente a perda de músculo em um modelo de doença in vivo. Tomados em conjunto, os dados in vitro e in vivo demonstram que compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem tratar eficazmente a atrofia muscular.

[00110] Concordemente, em um aspecto adicional, é provido um inibidor de USP19 para uso em um método de tratamento da atrofia muscular.

[00111] Em um aspecto adicional da invenção, é provido um composto como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-

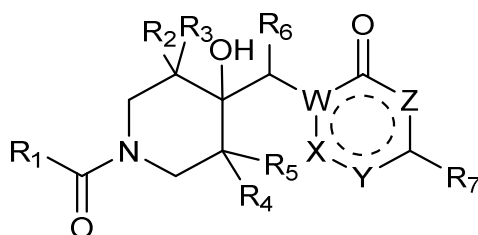
óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar a atrofia muscular. Em um aspecto adicional, a invenção provê um composto como definido em relação ao primeiro aspecto, ou um sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em um método para tratar caquexia ou sarcopenia.

[00112] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da atrofia muscular compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, conforme definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção.

[00113] Também é provido de acordo com a invenção um método de tratamento da caquexia ou sarcopenia compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto, sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido, conforme definido em relação ao primeiro aspecto da invenção, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em relação ao primeiro aspecto da invenção.

Compostos para uso de acordo com a invenção

[00114] Em todos os aspectos, o composto (ou sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou *N*-óxido do mesmo) para uso em métodos de terapia de acordo com a invenção é um composto de acordo com a fórmula (I):



(I)

em que:

R_1 é um grupo alquila, alquenila, alquinila, éter, cicloalquila, alquilcicloalquila, heterocicloalquila, alquil-heterocicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila opcionalmente substituído;

R_2 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_3 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_5 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_2 e R_4 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados,

R_4 e R_5 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados;

R_6 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

W é C ou N;

X é N ou CR_8 , em que R_8 é H ou alquila C1-C6 opcionalmente substituída,

Y é N ou CR_9

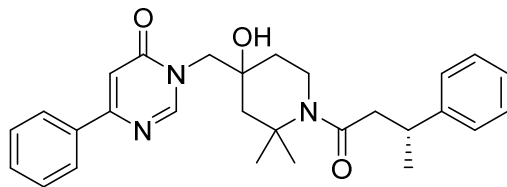
Z é CH ou NH,

em que R_9 é H ou alquila, amido, amino, arila, heteroarila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, halo, carbonila, éster, aminoalquila ou ciano opcionalmente substituído(a);

R_7 é hidrogênio, halo ou um grupo alquila, alquenila, alquinila,

amino, arila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, arilóxi, heteroarila ou heterocicloalquila opcionalmente substituído;

ou o composto



[00115] Em certas modalidades de todos os aspectos da invenção, R_1 é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, alquilocicloalquila C4-C10 opcionalmente substituída, arilalquila C7-C10 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C4-C5 opcionalmente substituído ou heteroarila C3-C6 opcionalmente substituída,

em que cada substituinte opcional é independentemente selecionado a partir de alquila C1-C6, alquenila C2-C6, hidroximetila, metoximetila, benziloxi metila, fenila, cicloalquila C3-C6, CF_3 , CHF_2 , OH ou halo.

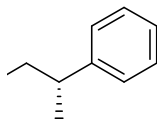
[00116] Em certas modalidades, R_1 é ciclohexilalcano C7-C10 opcionalmente substituído, ciclopropilalcano C4-C6 opcionalmente substituído, ciclobutilalcano C5-C6 opcionalmente substituído, alquilbenzeno C7-C10 opcionalmente substituído, 2,2 difluorobutano opcionalmente substituído ou 3,3,3-trifluoropropano opcionalmente substituído,

em que cada substituinte opcional é independentemente selecionado a partir de alquila C1-C6, alquenila C2-C6, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, OH ou halo.

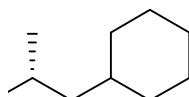
[00117] Em certas modalidades, R_1 é substituído e o substituinte é alquila C1-C6, opcionalmente metila.

[00118] Em certas modalidades preferidas, R_1 é ciclo-hexiletano substituído com metila ou etilbenzeno substituído com metila.

[00119] Em certas modalidades preferidas, R_1 é:

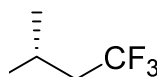


[00120] Em certas modalidades preferidas, R_1 é:

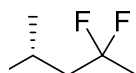


[00121] Em certas modalidades preferidas, R_1 é 2,2 difluorobutano substituído com metila ou 3,3,3-trifluoropropano substituído com metila.

[00122] Em certas modalidades preferidas, R_1 é:



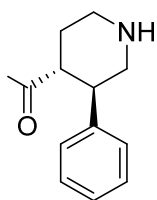
[00123] Em certas modalidades preferidas, R_1 é:



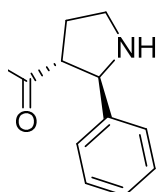
[00124] Em certas modalidades preferidas, R_1 é heterocicloalquila C4-C5, opcionalmente substituída com fenila.

[00125] Em certas modalidades preferidas, R_1 é pirrolidina substituída com fenila ou piperidina substituída com fenila.

[00126] Em certas modalidades preferidas, R_1 forma o seguinte grupo juntamente com a carbonila ao qual está ligado:

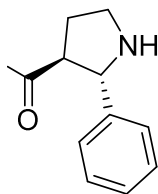


[00127] Em certas modalidades preferidas, R_1 forma o seguinte grupo juntamente com a carbonila ao qual está ligado:

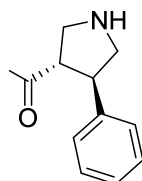


[00128] Em certas modalidades preferidas, R_1 forma o seguinte grupo

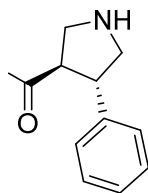
juntamente com a carbonila ao qual está ligado:



[00129] Em certas modalidades preferidas, R_1 forma o seguinte grupo juntamente com a carbonila ao qual está ligado:



[00130] Em certas modalidades preferidas, R_1 forma o seguinte grupo juntamente com a carbonila ao qual está ligado:



[00131] Em certas modalidades de todos os aspectos da invenção, R_7 é arila C6-C10 opcionalmente substituída, heteroarila C1-C12, alquila C1-C10, alquenila C2-C10, cicloalquila C3-C10, amino, alcoxi C1-C3 ou halo,

em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidrox-substituída, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C1-C6, alcóxi C1-C6, alcóxi C1-C6 halo-substituído, amido, ciano ou halo.

[00132] Em certas modalidades preferidas, R_7 é ciclopropila, tiofeno ou fenila opcionalmente substituído,

em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidrox-substituída, alquilamina C1-C6 e halo.

[00133] Em certas modalidades preferidas, R_7 é fenila.

[00134] Em certas modalidades preferidas, R_7 é fenila substituída com flúor. Em certas modalidades preferidas, a fenila tem um único substituinte

flúor. Em certas modalidades preferidas, o substituinte de flúor está na posição orto ou meta.

[00135] Em certas modalidades de todos os aspectos da invenção, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 são independentemente selecionados a partir de H e alquila C1-C6.

[00136] Em certas modalidades preferidas, R_2 e R_3 são H, e R_4 e R_5 são metila.

[00137] Em certas modalidades preferidas, R_4 e R_5 são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados e R_2 e R_3 são independentemente selecionados dentre H e alquila C1-C6.

[00138] Em certas modalidades preferidas, R_2 e R_3 são H e R_4 e R_5 são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C3-C6 que inclui o carbono ao qual eles estão ligados.

[00139] Em certas modalidades preferidas, R_4 e R_5 são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C4 que inclui o carbono ao qual estão ligados.

[00140] Em certas modalidades preferidas, R_4 e R_5 são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C5 que inclui o carbono ao qual estão ligados.

[00141] Em certas modalidades preferidas, R_6 é H ou alquila C1-C6.

[00142] Em certas modalidades, R_2 e R_4 são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C5 que inclui os carbonos aos quais eles estão ligados, e em que R_3 , R_5 e R_6 são independentemente H ou alquila C1-C6.

[00143] Em certas modalidades preferidas, W é N e X é CR_8 , em que R_8 é H ou metila.

[00144] Em certas modalidades preferidas, Y é N ou CR_9 , em que R_9 é H, alquila C1-C6, $NR'R''$, $C(O)NR'R''$, ciano, carboxila, halo, alquilamina C1-C6, alquiléster C3-C6, arila C6-C10 opcionalmente substituída ou heteoarila C2-C6 opcionalmente substituída, em que o um ou mais

heteroátomos são selecionados dentre N e O, e um ou mais substituintes opcionais da arila ou heteroarila são selecionados a partir de alquila C1-C6, alquilamina C1-C6, amido e ciano,

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída com OH, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C1-C7, alquilcicloalquila C4-C7, alquil-heterocicloalquila C3-C7, benzila, fenila e metóxi, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar um heterociclo C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com hidroxila, substituído com oxo, substituído com metila, substituído com CH₂OH ou substituído com acetila.

[00145] Em certas modalidades preferidas, Y é N ou CR₉, em que R₉ é selecionado a partir de: fenila opcionalmente substituída com amido, ciano ou metilamina; piridina; oxazol; pirazol; carboxila; C(O)NR'R''; ou NR'R'';

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C3-C7 em que o heteroátomo é N ou O, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma heterocicloalquila C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com CH₂OH ou substituída com acetila.

[00146] Em certas modalidades preferidas, o composto (ou sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou N-óxido do mesmo) para uso em métodos de acordo com a invenção é um composto de acordo com a fórmula (I), em que

R₁ é selecionado a partir de etilciclohexano opcionalmente substituído, etilbenzeno opcionalmente substituído, 2,2 difluorobutano opcionalmente substituído e 3,3,3-trifluoropropano opcionalmente substituído, em que o substituinte opcional é um ou mais dentre metila, etila,

propila, propenila, hidroximetila e metoximetila, ou em que R_1 é pirrolidina substituída com fenila;

R_2 e R_3 são independentemente selecionados dentre H, metila,

R_4 e R_5 são independentemente selecionados dentre H, metila ou são unidos um ao outro para formar cicloalquila ou heterocicloalquila C3-C6 que inclui o carbono ao qual estão ligados, opcionalmente uma cicloalquila C4 ou C5 que inclui o carbono ao qual estão ligados

R_6 é H ou metila,

R_7 é selecionado a partir de fenila, indazol, tiofeno ou pirazol opcionalmente substituído(a), em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidrox-substituída, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C1-C6, alcóxi C1-C6, alcóxi C1-C6 halo-substituído, alquilamina C1-C6, amido, ciano ou halo,

W é N ou C

X é CH ou N

Z é C ou NH

Y é N ou CR_9 , em que R_9 é selecionado a partir de: fenila opcionalmente substituída com amido, ciano ou metilamina; piridina; oxazol; pirazol; $C(O)NR'R''$; ou $NR'R''$;

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C3-C7 em que o heteroátomo é N ou O, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma heterocicloalquila C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com hidroximetila ou substituída com acetila.

[00147] Em certas modalidades preferidas de todos os aspectos da invenção Y é CR_9 , em que R_9 é $C(O)NR'R''$ e em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina

opcionalmente substituída que inclui o N ao qual eles estão ligados, em que a piperidina, pirrolidina, piperazina ou morfolina é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com hidroximetila ou substituída com acetila.

[00148] Em certas modalidades preferidas, Y é CR₉, em que R₉ é C(O)NR'R'' e em que R' e R'' estão unidos um ao outro para formar um anel de piperazinila.

[00149] Em certas modalidades preferidas, W é N e Y é N, de modo que o anel que compreende W, X, Y, Z é um anel de pirimidinona substituído.

[00150] Será apreciado pelo especialista que alguns compostos de acordo com a fórmula I para uso de acordo com a invenção serão quirais no carbono do anel piperadinila ligado ao grupo hidroxila. Em certas modalidades preferidas de todos os aspectos da invenção, quando o composto é quiral nesta posição, o composto é o enantiômero S. Em certas modalidades preferidas alternativas de todos os aspectos da invenção, quando o composto é quiral nesta posição, o composto é o enantiômero R.

[00151] Em certas modalidades de todos os aspectos da invenção, o composto é:

(R)-5-Bromo-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona;

3-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona;

3-((1-(3-Ciclopentilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona;

(R,S)-6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona;

(R)-N-(3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-

il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil)acetamida;

(*R*)-3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzamida;

(*R*)-5-(Furan-2-il)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-4-Cloro-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-4-(Dimetilamino)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenil-4-(prop-1-en-2-il)piridina-2(1*H*)-ona;

(*R*)-Etil 1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato;

(*R,S*)-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-1-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

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

(*R*)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-

(naftalen-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopentano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-(1-Etilciclohexano-1-carbonila)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(Furan-2-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-6-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((1*R*,5*S*)-3-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-5-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-

metil-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(isobutilamina)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(*R*)-4-(2-Cianofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

rac-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(*cis*-2-fenilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metilciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((*S*)-1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((*R*)-1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-hidroxipropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbaldeído;

(*R*)-5-((Dimetilamino)metil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-((*R*)-1-(4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-

6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-1-(4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-

6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-

fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-fluoropropanoil)-4-

hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-6-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-

azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-6-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-

azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-5-(3-(Aminometil)fenil)-1-((1-(3-ciclohexil-2-

metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona;

3-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-

4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-

4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(4-Fluorofenoxi)-3-((4-hidroxi-1-(3-

fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(2-

oxopirrolidin-1-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metil-4-

metileneciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-

4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Cicloheptil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi)piridin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(3-Ciclobutil-2,2-dimetilpropanoil)-4-hidroxi)piridin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-(((1*R*,5*S*)-8-hidroxi-3-((*R*)-3-fenilbutanoil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

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

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxi)piridina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-*N*-Ciclohexil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(*cis*-2-fenilciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-1*H*-pirazole-4-carbonila)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-isobutilciclopropana-1-carbonila)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-metil-3-

fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*S*)-1-((1-(4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((4-Hidroxi-1-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-*N,N*-Dietil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-(3-Ciclohexilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-1-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-1-((1-(2-Etilhexanoil)-4-hidroxi-piperidina-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(1-

metilciclohexano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((1-(3-(4-fluorofenil)propanoil)-4-

hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((1-(2,2-Dimetilbutanoil)-4-hidroxipiperidina-4-il)metil)-*N*-

isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-

il)metil)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)fenil)acetamida;

(*R*)-5-(4-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-

fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-

4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-

carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-

fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-

isopropil-4-(2-metoxifenil)-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-

carboxamida;

(*R*)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)

piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-

carboxamida;

(*R*)-1'-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4'-

fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1*H*)-ona;

1-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-*N*-

isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*tert*-Butil 4-(1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-

il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboniça)piperazina-1-

carboxilato;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-(*p*-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metoxi-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4,5-difenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-[3,3'-bipiridin]-6(1*H*)-ona;

(*R*)-5-(3-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-(*m*-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirimidin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-*N*-(Ciclopropilmetil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-Benzil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzonitrila;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metil-6-oxo-*N*,4-difenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-(1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)pent-4-enoil)-4-hidroxi piperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-metil-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-6-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((1*R*,5*S*)-3-(3-Ciclohexilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbonitrila;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-(2-hidroxi etil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-(hidroximetil)piperidine-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-

carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclopropil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[4,5'-bipiirimidin]-6(1*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 3-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-
 azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(oxazol-2-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;
 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-
 dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 6-(4-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-
 metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-
 ona;
 6-(2-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-
 metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-
 ona;
 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2,4,4-
 trimetilpentanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-
 2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;
 4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-
 7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridine-3-
 carboxamida;
 1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(dimetilamino)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*S*)-3-(Benziloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-isobutiril-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclopripil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1'-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4'-(2-fluorofenil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-(tiofen-3-il)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

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

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(3-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Ciclohexil-2-hidroxipropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-(piperidin-1-il)propanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(3-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(metoximeti)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-(Aminometil)fenil)-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(4-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-morfolinopropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonila)-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

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

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

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

1-((10-Hidroxi-7-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Ciclopropanocarbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclohexano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Fluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida; 1-((7-(1-(2,2-Difluoroetil)ciclopropano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Biciclo[2.2.1]heptano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Biciclo[2.2.1]heptano-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*S*)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Etoxipropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*S*)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-(4-Fluorofenil)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-

10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclohexano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-pirazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-indazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Ciclohexil-1*H*-pirazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-indol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(5-feniloxazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(5-Ciclopropiloxazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)acetil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(espiro[2.2]pentano-1-carbonila)-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2,4-Dimetilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(1-Benzil-1*H*-pirrol-2-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-(2-Dimetilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3,3-Fluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida; 1-((7-(1-(2,2-Difluoroetil)ciclopropano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*S*)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*R*)-3-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)poridin-2(1*H*)-ona;

(*S*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*S*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)

piridin-2(1*H*)-ona;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

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

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-9-oxa-2-

azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-ácido carboxílico;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metoxi-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(4,4-Difluoro-2-metilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(4,4-Difluoro-2,2-dimetilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(4-(trifluorometil)tiazol-2-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-(trifluorometil)tiazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

Etil 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-ácido

carboxílico;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(metoximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*R*)-3-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

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

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*R*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*R*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carboniça)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

Etil 1-(((*R*)-7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato;

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

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-ácido carboxílico;

3-(((10-Hidroxi-7-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

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

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

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

3-(((*S*)-7-((*R*)-4,4-Difluoro-2-metilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((3*S*,4*R*)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((3*R*,4*S*)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((2*R*,3*R*)-2-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

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

[00152] ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos.

[00153] Em uma modalidade preferida, o composto para uso nos métodos de tratamento de acordo com a invenção é o composto do Exemplo 212 aqui: 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona:

[00160] Em um aspecto adicional é provido o composto 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonil)piridin-2(1*H*)-ona para uso em um método

para tratamento de caquexia ou sarcopenia.

[00161] Os compostos aqui descritos para uso de acordo com a invenção são também aqui descritos e providos de acordo com a invenção como compostos per se.

Composições farmacêuticas para uso de acordo com a invenção

[00162] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê uma composição farmacêutica para uso em um método de terapia, a composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido como aqui definido.

[00163] Também é provida de acordo com a invenção uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido como aqui definido, para uso em um método de tratamento de atrofia muscular.

[00164] Também é provida de acordo com a invenção uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido como aqui definido, para uso em um método de obesidade.

[00165] Também é provida de acordo com a invenção uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido como aqui definido, para uso em um método de tratamento de resistência à insulina.

[00166] Também é provida de acordo com a invenção uma composição farmacêutica compreendendo um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido como aqui definido, para uso em um método de tratamento de diabetes tipo II.

[00167] Em certas modalidades da invenção, a composição farmacêutica para uso em métodos da invenção compreende adicionalmente um diluente, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[00168] As composições farmacêuticas podem ser formuladas de

acordo com seu uso e propósito particulares misturando, por exemplo, excipiente, agente de ligação, lubrificante, agente desintegrante, material de revestimento, emulsionante, agente de suspensão, solvente, estabilizador, intensificador de absorção e/ou base de pomada. A composição pode ser adequada para administração oral, injetável, retal ou tópica.

[00169] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados seriam conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo: gorduras, água, soro fisiológico, álcool (por exemplo, etanol), glicerol, polióis, solução aquosa de glicose, agente extensor, agente desintegrante, aglutinante, lubrificante, agente umectante, estabilizador, emulsionante, dispersante, conservante, adoçante, corante, agente de tempero ou aromatizador, agente de concentração, diluente, substância tampão, solvente ou agente de solubilização, produto químico para alcançar efeito de 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, tais como aluminato de metassilicato de magnésio ou fosfato de cálcio anidro; polímeros sintéticos, como polivinilpirrolidona ou polialquilenoglicol; álcoois, tais como álcool estearílico ou álcool benzílico; derivados de celulose sintética, tais como metilcelulose, carboximetilcelulose, etilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose; e outros aditivos convencionalmente usados, tais como gelatina, talco, óleo vegetal e goma arábica.

[00170] Para injeção parentérica para, por exemplo, uso intravenoso, intramuscular ou subcutâneo, uma solução aquosa estéril pode ser provida que pode conter outras substâncias incluindo, por exemplo, sais e/ou glicose para tornar a solução isotônica.

[00171] Por exemplo, a composição farmacêutica pode ser administrada por via oral, tal como na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura ou mole, soluções, emulsões ou

suspensões. A administração também pode ser realizada por via retal, por exemplo, usando supositórios, local ou percutaneamente, por exemplo, usando pomadas, cremes, géis ou solução, ou parentericamente, por exemplo, usando soluções injetáveis.

[00172] Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos ou cápsulas de gelatina dura, os compostos da presente invenção podem ser misturados com excipientes inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente inertes. Exemplos de excipientes adequados incluem lactose, amido de milho ou seus derivados, talco ou ácido esteárico ou seus sais. Excipientes adequados para uso com cápsulas de gelatina mole incluem, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semissólidos ou líquidos.

[00173] Para a preparação de soluções e xaropes, os excipientes incluem, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e glicose.

[00174] Para soluções injetáveis, os excipientes incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerina e óleo vegetal.

[00175] Para supositórios e para aplicação local e percutânea, os excipientes incluem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semissólidos ou líquidos.

[00176] As composições farmacêuticas também podem conter agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizadores, agentes umectantes, emulsionantes, adoçantes, corantes, odorantes, tampões, agentes de revestimento e/ou antioxidantes.

[00177] Para terapias de combinação, o segundo fármaco pode ser provido na composição farmacêutica com a presente invenção ou pode ser provido separadamente.

Vias de Administração

[00178] Em certas modalidades preferidas, dos métodos de acordo com a invenção, o método compreende a administração do agente terapêutico (isto é, o composto, sal farmacologicamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou

derivado de N-óxido, ou composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção) parentericamente.

[00179] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado por via oral.

[00180] 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

[00181] Em certas modalidades preferidas, dos métodos de acordo com a invenção, compreende a administração do agente terapêutico (isto é, o composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de N-óxido, ou composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção) em uma dose na faixa de 10 a 150 mg/kg. Em tais modalidades, a dose se refere à quantidade do ingrediente ativo administrado ao indivíduo por administração única.

[00182] Em certas modalidades preferidas, o método compreende a administração do agente terapêutico em uma dose na faixa de 25 a 125 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o método compreende a administração do agente terapêutico em uma dose na faixa de 50 a 100mg/kg.

[00183] Em certas modalidades preferidas, o método compreende a administração do agente terapêutico a uma dose de 75 mg/kg.

[00184] Em certas modalidades preferidas, o método compreende a administração do agente terapêutico (isto é, 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 diariamente. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado uma ou duas vezes ao dia, mais preferencialmente duas vezes ao dia.

[00185] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado em uma dosagem diária na faixa de 10 a 300 mg/kg. Ou seja, a quantidade total de agente ativo administrado no indivíduo em um dia está na faixa de 10-300 mg/kg. Em tais modalidades, o agente terapêutico pode ser administrado uma ou várias vezes por dia, conforme descrito neste documento, desde que a dosagem diária total esteja na faixa indicada.

[00186] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado em uma dosagem diária na faixa de 50 a 250 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado em uma dosagem diária na faixa de 75 a 250 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado em uma dosagem diária na faixa de 100 a 200 mg/kg. Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico é administrado em uma dosagem diária de 150mg/kg.

[00187] Em certas modalidades preferidas, o agente terapêutico (por exemplo, um composto como aqui provido) é administrado em uma dose de 75 mg/kg duas vezes ao dia.

[00188] Em um aspecto preferido de todos os aspectos da invenção, o indivíduo ou paciente a ser tratado é um humano.

EXEMPLOS

[00189] Os compostos aqui descritos foram descritos pela primeira vez em WO2018/020242 e o conteúdo deste documento que descreve a síntese e atividade destes compostos é expressamente incorporado aqui por referência.

Atividade in vitro

[00190] Conforme descrito em WO2018/020242, os compostos foram avaliados in vitro quanto à sua capacidade de inibir a atividade de USP19. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Número do Exemplo	Atividade IC ₅₀ de USP19	Número do Exemplo	Atividade IC ₅₀ de USP19	Número do Exemplo	Atividade IC ₅₀ de USP19	Número do Exemplo	Atividade IC ₅₀ de USP19
1	*	67	**	133	***	199	**
2	*	68	**	134	**	200	***
3	*	69	**	135	****	201	**
4	*	70	**	136	***	202	*

5	**	71	**	137	***	203	***
6	**	72	*	138	****	204	***
7	***	73	****	139	****	205	****
8	**	74	*	140	***	206	****
9	**	75	***	141	****	207	**
10	*	76	***	142	*	208	****
11	*	77	***	143	**	209	**
12	**	78	***	144	****	210	**
13	*	79	***	145	****	211	****
14	***	80	**	146	***	212	****
15	**	81	*	147	*	213	****
16	**	82	*	148	**	214	****
17	**	83	*	149	****	215	****
18	**	84	*	150	*	216	****
19	**	85	*	151	**	217	****
20	**	86	**	152	****	218	***
21	**	87	***	153	**	219	***
22	**	88	***	154	**	220	***
23	**	89	***	155	****	221	***
24	**	90	***	156	****	222	****
25	***	91	***	157	****	223	***
26	*	92	***	158	*	224	****
27	*	93	**	159	***	225	***
28	*	94	***	160	****	226	****
29	*	95	**	161	**	227	****
30	*	96	**	162	****	228	****
31	***	97	**	163	**	229	**
32	**	98	**	164	****	230	***
33	**	99	**	165	**	231	***
34	*	100	**	166	****	232	****
35	*	101	**	167	**	233	****
36	***	102	***	168	****	234	***
37	*	103	**	169	****	235	***
38	*	104	**	170	****	236	****
39	**	105	**	171	*	237	****
40	**	106	**	172	**	238	****
41	**	107	**	173	*	239	****
42	**	108	***	174	****	240	****
43	**	109	*	175	*	241	***
44	**	110	***	176	**	242	***
45	*	111	*	177	*	243	**
46	*	112	*	178	*	244	**
47	*	113	*	179	*	245	**
48	*	114	**	180	**	246	**
49	*	115	**	181	***	247	****
50	****	116	***	182	**	248	****
51	***	117	***	183	**	249	****
52	***	118	***	184	***	250	****
53	***	119	****	185	***	251	****
54	*	120	****	186	*	252	****
55	**	121	****	187	*	253	****
56	**	122	*	188	*	254	****
57	**	123	****	189	***	255	****
58	**	124	****	190	*	256	****
59	**	125	**	191	*	257	****
60	**	126	*	192	**	258	****
61	*	127	***	193	**	259	****
62	***	128	***	194	**	260	****
63	***	129	**	195	**		

64	**	130	***	196	***		
65	**	131	***	197	****		
66	N.D.	132	**	198	**		

Tabela 1. Inibição de USP19 por compostos exemplificados

[00191] Para exemplos representativos na Tabela 1, as atividades inibitórias de USP19 são classificadas como as seguintes:

	****	***	**	*	N.D.
IC ₅₀ de USP19 [μM]	IC ₅₀ <0,5	0,5≤IC ₅₀ <5	5≤IC ₅₀ <50	50≤IC ₅₀ <250	Não determinado

[00192] A atividade de USP19 foi determinada em um ensaio homogêneo de polarização de fluorescência (FP) usando o substrato isopeptídeo Ubiquitina-Lys-TAMRA (AUB-101, Almac Sciences Scotland Limited, ou U-558, Boston Biochem, ambos dando resultados idênticos). O USP19 de comprimento total foi adquirido da Boston Biochem (E-576). Salvo indicação em contrário, todos os outros reagentes foram adquiridos da Sigma. As reações enzimáticas foram realizadas em placas de 384 poços de poliestireno de fundo plano preto (Nunc) e volume total de 30 μL. USP19 (2,5 nM, 10 μL) foi incubado 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 de inibidor (10 μL). Os inibidores foram armazenados como estoques de DMSO 10 mM em um ambiente inerte (baixa umidade, escuro, baixo oxigênio, temperatura ambiente) usando o Storage Pod System e diluições em série foram preparadas em tampão antes do ensaio (de 200 μM a 2 pM, 8 -18 curva de pontos de dados). Após a incubação à temperatura ambiente por 30 min, as reações enzimáticas foram iniciadas dispensando o substrato Ub (500 nM, 10 μL). FP foi medido a cada 15 min durante um período de 90 min (dentro da faixa linear do ensaio) usando um leitor de placa Synergy 4 (BioTek) excitando a 530 nm e medindo a quantidade de luz paralela e perpendicular a 575 nm. O sinal FP foi posteriormente normalizado ao controle sem composto. Os dados foram plotados e ajustados, e as concentrações resultantes em 50% de inibição (IC₅₀) foram calculadas usando o modelo de ajuste de curva de regressão não linear usando GraphPad

(Prism). Os valores de IC₅₀ para os inibidores da invenção são compilados na Tabela 1 e representam a média de pelo menos dois experimentos em duplicata.

Envolvimento de alvo celular

[00193] As células de uma linha de células de câncer de mama, uma linha de células de neuroblastoma e uma linha de células de músculo esquelético de camundongo foram tratadas com um composto inibidor de USP19 (ADC-141, correspondente ao Exemplo 212 provido aqui) por 2 horas, lisadas (tampão de lise: Tris 50 mM pH 7,4; NaCl 150 mM; MgCl₂ 5 mM; EDTA 0,5 mM; 0,5% NP40; glicerol 10%; DTT 2 mM) e Ubiquitina-propargilamina (Ub-PA; UbiQ) ou Ubiquitina-vinil metil éster (Ub-VME; Almac Sciences Scotland Limited) foi então adicionado. As amostras foram analisadas por sondagem de Western blotting para USP19 (EC₅₀ determinado por densitometria).

[00194] Em cada linha celular, o composto inibidor de USP19 mostrou boa permeabilidade celular e exibiu um EC₅₀ nanomolar baixo. Os resultados para cada linha celular são mostrados na Figura 5.

Atividade in vivo

[00195] Os dados de atividade in vitro descritos em WO2018/020242 e reproduzidos acima indicaram que os compostos providos naquele documento e neste documento poderiam ter utilidade terapêutica devido à sua capacidade de inibir USP19.

[00196] Os dados a seguir de um modelo in vivo são a primeira demonstração de que um inibidor de USP19 pode ser usado para tratar a perda muscular, para reduzir a deposição de gordura e para melhorar a sensibilidade à insulina. Estes dados demonstram que compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem tratar eficazmente a atrofia muscular, obesidade e/ou resistência à insulina.

Métodos:

[00197] Para induzir a 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 perna oposta como controle.

[00198] Os camundongos foram distribuídos aleatoriamente em grupos de veículo ou teste, com todos os animais pesados para garantir um peso médio semelhante em cada grupo. Um composto inibidor de USP19 (ADC-141, que é 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona, correspondendo ao composto exemplificativo 212 provido neste documento) a 75 mg/kg ou o veículo foi administrado IP duas vezes ao dia a partir da noite pós operação.

[00199] Os camundongos foram sacrificados 14 dias depois. Foram colhidos camadas de gordura, músculos do fígado, gastrocnêmio e tibial anterior. A massa tecidual foi medida em ambos os grupos.

[00200] Para avaliar a obesidade e a resistência à insulina, foi usado um modelo de rato com obesidade induzida por dieta. O camundongo obeso induzido por dieta (DIO) é um modelo bem caracterizado de obesidade que exhibe aumento da adiposidade, resistência à insulina e intolerância à glicose.

[00201] Camundongos machos C57BL6/J receberam continuamente dieta rica em gordura (D12451, 45% kcal como gordura; Research Diets, New Jersey, EUA) e água da torneira filtrada à vontade durante o estudo. A partir do dia 0, os ratos receberam veículo i.p. duas vezes ao dia, inibidor de USP19 (ADC-141) i.p. duas vezes ao dia a 5 mg/kg ou 25 mg/kg, ou liraglutida de controle positivo 0,1 mg/kg s.c. duas vezes ao dia. Os camundongos foram alocados em grupos de tratamento para equilibrar os grupos com base no peso corporal, ingestão de alimentos e água antes do início do tratamento.

[00202] O peso corporal foi medido diariamente. No dia 13, a

composição corporal foi avaliada por DEXA. No Dia 15, os níveis de glicose e insulina em jejum foram medidos antes e durante um teste de tolerância à glicose oral (OGTT) para avaliar as melhorias no controle da glicose. O OGTT foi realizado após um jejum noturno. Portanto, no dia 14 o alimento (mas não a água) foi removido começando aproximadamente às 16:45, imediatamente após a dose da tarde. Um OGTT foi realizado na manhã seguinte (aproximadamente 16h pós-jejum). Os camundongos foram dosados com veículo ou composto de teste (começando às 08:45) em um cronograma cronometrado 30 minutos antes da administração do desafio de glicose (2,0 g/kg po). Amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes da dosagem (B1), imediatamente antes da administração de glicose (B2) e 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração de glicose.

[00203] Após OGTT, os camundongos foram mortos humanamente 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 por técnicas clássicas. A água da carcaça foi determinada por liofilização das carcaças até peso constante por 2 semanas. A gordura da carcaça foi determinada em amostras das carcaças em pó seco usando um protocolo de extração Soxhlet modificado (éter de petróleo a 40-60°C) com um sistema Tecator Soxtec 2050 (Foss UK Ltd, Wheldrake, UK) de acordo com o protocolo recomendado do fabricante. A proteína da carcaça foi determinada usando um procedimento micro-Kjeldahl em amostras das carcaças em pó seco usando um bloco de digestão Tecator 2012 e unidade de destilação 2200 (Foss UK Ltd). A cinza residual da carcaça foi determinada queimando amostras das carcaças em pó seco em altas temperaturas usando uma mufla de incineração (Carbolite OAF 11/1). As determinações repetidas dos parâmetros de análise química foram realizadas se necessário (por exemplo, se as amostras duplicadas diferiram em mais de 1%). Os dados para cada parâmetro de composição corporal (gordura, proteína, água e cinzas)

foram determinados em g/carcaça e% total. Os pesos finais da carcaça também foram analisados como uma comparação direta.

Resultados:

Atrofia muscular

[00204] Como mostrado na Figura 1, os camundongos que receberam um inibidor de USP19 tiveram uma perda significativamente menor de massa muscular no músculo tibial anterior em comparação com os camundongos que receberam apenas veículo. A preservação da atrofia muscular foi evidente tanto em termos de porcentagem de massa (Figura 1B) quanto de massa muscular absoluta (Figura 1C).

[00205] A perda muscular também foi reduzida no músculo gastrocnêmio (Figura 2), embora a tendência não tenha alcançado significância. Novamente, os camundongos que receberam um inibidor de USP19 exibiram menos perda de massa muscular tanto em termos de porcentagem em massa (Figura 2B) quanto de massa muscular absoluta (Figura 2C).

[00206] 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 na redução da perda de massa muscular como resultado de inatividade, imobilização ou outro desuso. Com base nos resultados providos aqui, a inibição farmacológica de USP19 também deve ser eficaz no tratamento da atrofia muscular como resultado de caquexia ou sarcopenia.

Obesidade

[00207] A Figura 3A mostra a massa da camada de gordura epididimal em camundongos após 2 semanas de receber um inibidor de USP19 ou veículo sozinho. Como mostrado na Figura 3, os camundongos que receberam o inibidor de USP19 tinham camadas de gordura significativamente menores em comparação com os camundongos tratados com veículo.

[00208] A Figura 3B mostra um aumento na massa do fígado em camundongos tratados com um inibidor de USP19. Acredita-se que isso seja resultado do acúmulo de fármacos no fígado.

[00209] A Figura 3C mostra que os camundongos que receberam o inibidor de USP19 exibiram uma redução no ganho de peso corporal total quando em uma dieta rica em gordura. O ganho médio de peso corporal semanal diminuiu significativamente pelo inibidor de USP19 (25 mg/kg ip duas vezes por dia) nas semanas 1 e 2 ($p < 0,001$ e $p < 0,01$ respectivamente). Em contraste, a liraglutida diminuiu significativamente o ganho de peso corporal na semana 1 ($p < 0,001$), mas não na semana 2 ($p > 0,05$).

[00210] As Figuras 3D e 3E mostram que camundongos tratados com inibidor de USP19 exibiram uma redução na massa gorda de 24% em comparação com os controles tratados com veículo ($p < 0,001$), mas essa massa corporal magra não muda significativamente (-3%; $p > 0,05$). Da mesma forma, a liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia) reduziu significativamente a massa gorda (g) em 19% em comparação com os controles tratados com veículo ($p < 0,001$), mas, em contraste, também reduziu significativamente a massa magra (g) em 8% ($p < 0,01$).

[00211] Quando a massa gorda e magra foram expressas como uma porcentagem da massa total do tecido, o inibidor de USP19 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) diminuiu significativamente a % da massa gorda e aumentou a % da massa magra ($p < 0,001$). Em contraste, a liraglutida não alterou significativamente a porcentagem de massa gorda ou magra ($p = 0,069$).

[00212] Assim, a análise DEXA mostrou que a administração de um inibidor de USP19 (ADC-141) causou uma redução significativa na massa total do tecido, que foi principalmente atribuída a uma redução na massa gorda, sem alteração significativa na massa magra.

[00213] A Figura 4 mostra os dados de composição corporal determinados com base no material da carcaça. O inibidor de USP19 (25

mg/kg ip duas vezes ao dia) e liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia) diminuíram significativamente o peso da carcaça em comparação com os controles tratados com veículo (c. -12%; $p < 0,001$). As reduções no peso da carcaça observadas após a administração de duas semanas do inibidor de USP19 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) e liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia) refletiram de perto as diferenças nos pesos corporais no último dia do estudo (c. 13%).

[00214] O inibidor de USP19 (5 e 25 mg/kg ip duas vezes ao dia) não teve efeito significativo no teor de água da carcaça, enquanto a Liraglutida causou uma redução significativa no teor de água da carcaça (g; -8,6%; $p < 0,001$). Quando expresso como uma percentagem da massa total da carcaça, o inibidor de USP19 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) aumentou o teor de água relativo da carcaça (+ 11,4%; $p < 0,001$) enquanto ADC-141 (5 mg/kg ip duas vezes ao dia) e a liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia) não teve efeito neste parâmetro.

[00215] O inibidor de USP19 ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) produziu uma redução de 24,9% na gordura da carcaça (g; $p < 0,001$) dos controles. Liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia) produziu uma redução de 17,4% na gordura da carcaça (g; $p < 0,01$) (Figura 4). Quando expresso em porcentagem, apenas ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) reduziu significativamente o percentual de gordura da 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 duas vezes ao dia) e 60% para liraglutida (0,1 mg / kg sc duas vezes ao dia).

[00216] O teor de proteína da carcaça (g) foi significativamente reduzido pelo inibidor de USP19 ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia; -7,2%; $p < 0,05$) e liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia; -7,9%; $p < 0,05$). No entanto, quando expressa como porcentagem da massa total da carcaça, a porcentagem de proteína aumentou significativamente (6,0% e 5,7%,

respectivamente; $p < 0,05$; Figura 4). A dose mais baixa de ADC-141 (5 mg/kg ip duas vezes ao dia) não produziu alterações significativas na proteína da carcaça quando comparada aos animais tratados com veículo.

[00217] O teor de cinzas da carcaça (g) foi significativamente reduzido pelo inibidor de USP19 ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia; -9,6%; $p < 0,05$) e liraglutida (0,1 mg/kg sc duas vezes ao dia; -11,6%; $p < 0,01$). No entanto, quando expresso como uma porcentagem da massa total da carcaça, não houve diferença significativa nas cinzas da carcaça para nenhum dos grupos de tratamento em comparação aos valores de controle (Figura 4).

[00218] Camundongos DIO tratados com inibidor de USP19 também exibiram uma redução na ingestão alimentar cumulativa e média em comparação com camundongos de controle com veículo ($p < 0,001$).

[00219] Em conclusão, a administração do inibidor de USP19 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) produziu uma redução acentuada no peso da carcaça, que foi atribuída principalmente a uma perda significativa de massa gorda, com uma pequena contribuição da perda de proteínas e cinzas. Agentes de perda de peso eficazes normalmente produzem perda de peso consistindo em 70-90% de gordura, com o restante consistindo em uma pequena diminuição compensatória em proteínas, cinzas e água. Portanto, o efeito do inibidor de USP19 ADC-141 para ter como alvo a perda de massa gorda per se é consistente com os efeitos desejáveis dos agentes anti-obesidade no modelo de camundongo DIO.

[00220] Os dados mostrados Figuras 3 e 4 são a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir o acúmulo de gordura em um fundo de tipo selvagem. Estudos de knockout de genes 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.

[00221] É notável também que a inibição de USP19 é capaz de reduzir o acúmulo de gordura enquanto preserva ou aumenta o teor relativo de proteínas e cinzas do corpo.

[00222] Os dados de inibição farmacológica in vivo aqui providos demonstram que os compostos que inibem potentemente a atividade de USP19 podem tratar eficazmente a obesidade.

Resistência à insulina

[00223] A Figura 6 mostra os resultados de um teste de tolerância à glicose oral (OGTT) em camundongos com obesidade induzida por dieta.

[00224] Os camundongos responderam à carga de glicose conforme o esperado, com um aumento acentuado na glicose e insulina plasmáticas que diminuíram 120 minutos após a glicose. O inibidor de USP19 ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) reduziu significativamente a glicose plasmática em todos os momentos de avaliação pré e pós-glicose (Figura 6A) e AUC de glicose (Figura 6B) e AUCB2 (apenas 0-120 minutos), em comparação com o grupo de veículo. O inibidor de USP19 ADC-141 (25 mg/kg ip duas vezes ao dia) também reduziu a insulina plasmática em 30, 60 e 120 minutos pós-glicose e AUC de insulina (0-60 e 0-120 minutos; Figura 6C).

[00225] Após 2 semanas de tratamento, a inibição de USP19 foi eficaz na redução da glicose plasmática em jejum, mantendo os níveis de insulina plasmática semelhantes aos dos controles, indicando melhora da sensibilidade à insulina. Consistente com essas observações no estado de jejum, quando desafiado com uma carga de glicose, a inibição de USP19 levou a uma melhor eliminação de glicose e estimulou um aumento menor na insulina plasmática (em 30, 60 e 120 minutos) em comparação com os controles. Portanto, o tratamento com um inibidor de USP19 foi eficaz em melhorar a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose no modelo de camundongo DIO de resistência à insulina.

[00226] Os dados mostrados na Figura 6 são a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 pode reduzir a resistência à insulina em um fundo de tipo selvagem. Estudos de knockout de genes também descreveram uma associação entre USP19 e sensibilidade à insulina (Coyne et al, supra). Coyne et al. descrevem uma melhora sensibilidade à insulina em camundongos knockout USP19, mas, como observado acima, não se poderia presumir que os efeitos se traduziriam em inibição farmacológica de USP19 em indivíduos do tipo selvagem.

[00227] Os dados providos aqui são a primeira demonstração de que a inibição farmacológica de USP19 trata eficazmente a resistência à insulina.

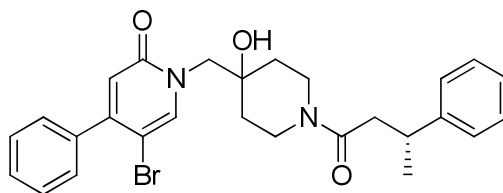
[00228] Os dados aqui apresentados são a primeira demonstração dos efeitos terapêuticos da inibição farmacológica da USP19. Concordemente, os inibidores de USP19, por exemplo aqueles compostos aqui providos e descritos em WO2018/020242, podem tratar eficazmente atrofia muscular, obesidade, resistência à insulina e/ou câncer.

Experimental

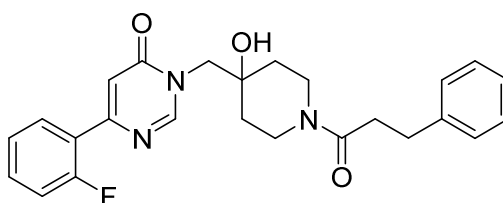
[00229] O conteúdo do documento WO2018/020242 é expressamente incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[00230] Os seguintes compostos inibidores de USP19 foram descritos pela primeira vez em WO2018/020242, onde a sua síntese é provida em detalhes. Os números dos Exemplos providos abaixo correspondem aos Exemplos de WO2018/020242. Bem como o conteúdo de WO2018/020242 em geral, a síntese dos compostos abaixo que é provida pelas páginas 45 a 251 de WO2018/020242 é expressamente incorporada aqui por referência em particular.

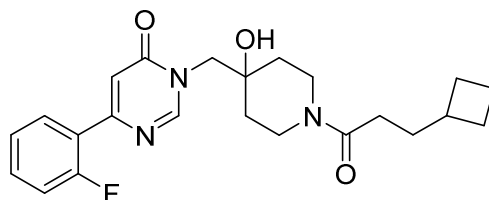
Exemplo 1: (R)-5-Bromo-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



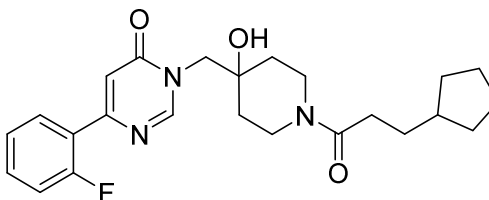
Exemplo 2: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-il



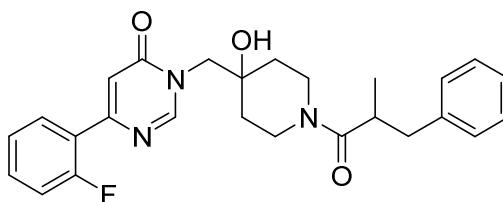
Exemplo 3: 3-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



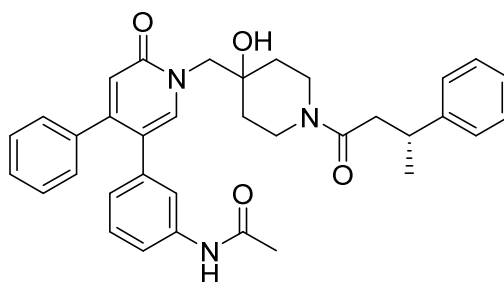
Exemplo 4: 3-((1-(3-Ciclopentilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



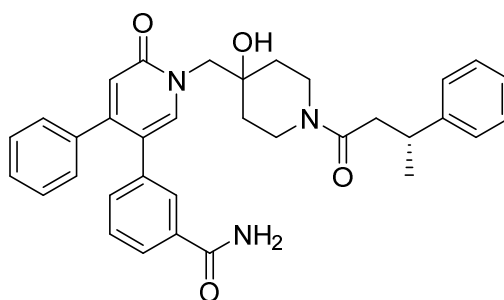
Exemplo 5: (R,S)-6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



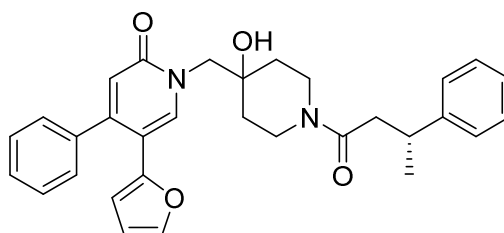
Exemplo 6: (R)-N-(3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil)acetamida



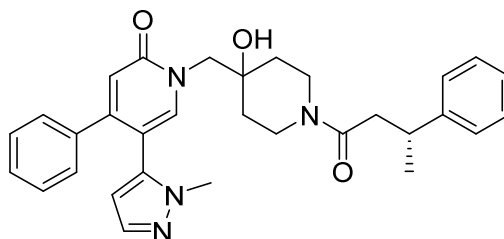
Exemplo 7: (R)-3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzamida



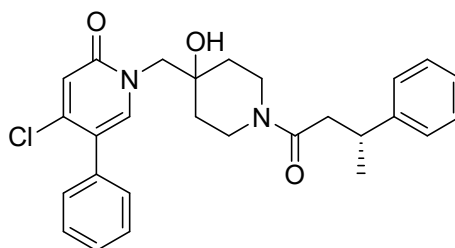
Exemplo 8: (R)-5-(Furan-2-il)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-



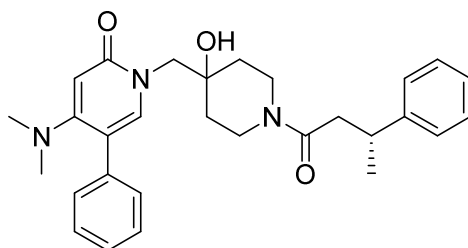
Exemplo 9: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fenilpiridin-2(1H)-



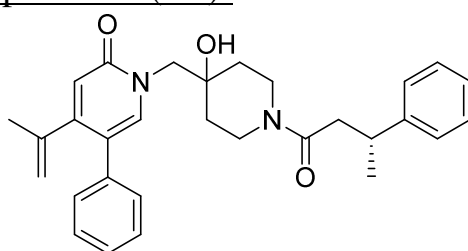
Exemplo 10: (R)-4-Cloro-1-((4-hidroxi-1(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-



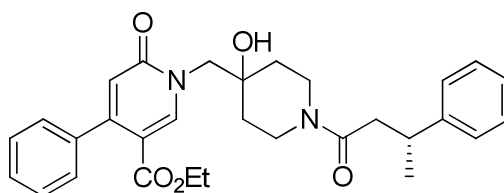
Exemplo 11: (R)-4-(Dimetilamino)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-



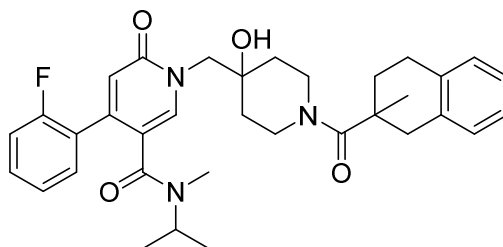
Exemplo 12: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenil-4-(prop-1-en-2-il)piridina-2(1H)-



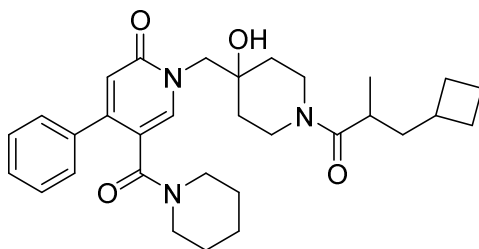
Exemplo 13: (R)-Etil 1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato



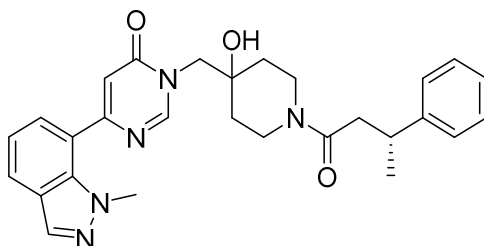
Exemplo 14: (R,S)-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonila)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



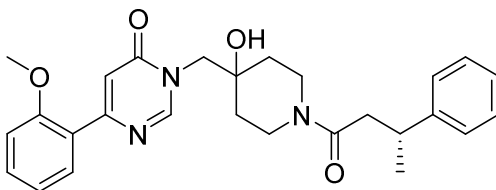
Exemplo 15: (R,S)-1-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



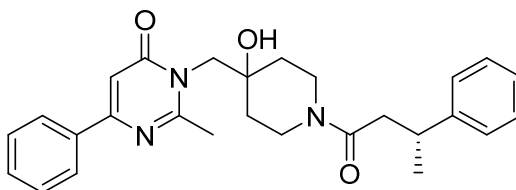
Exemplo 16: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



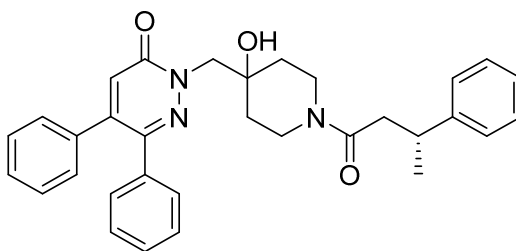
Exemplo 17: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



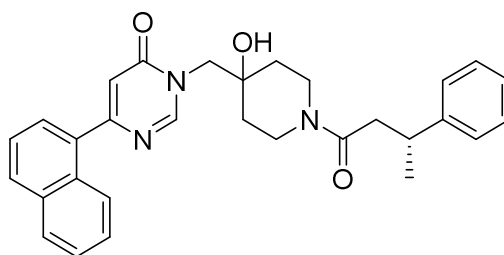
Exemplo 18: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



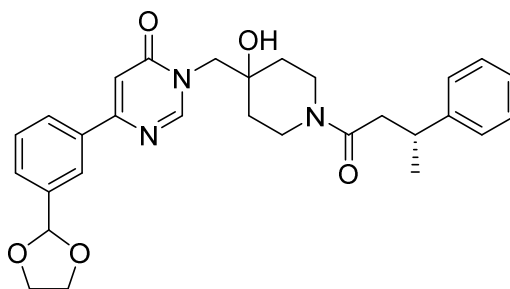
Exemplo 19: (*R*)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona



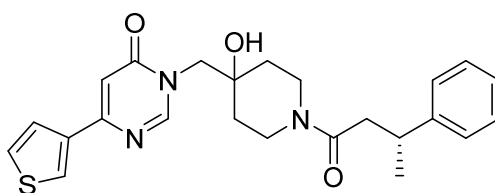
Exemplo 20: (*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(naftalen-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



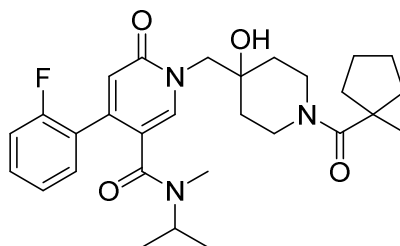
Exemplo 21: (R)-6-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



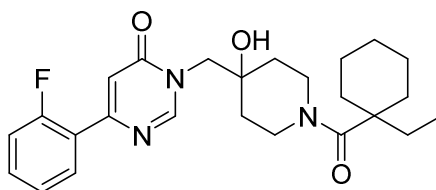
Exemplo 22: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3H)-ona



Exemplo 23: 4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopentano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

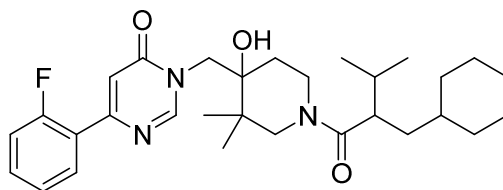


Exemplo 24: 3-((1-(1-Etilciclohexano-1-carbonila)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

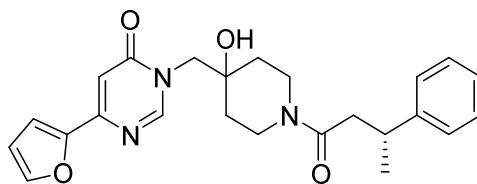


Exemplo 25: 3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

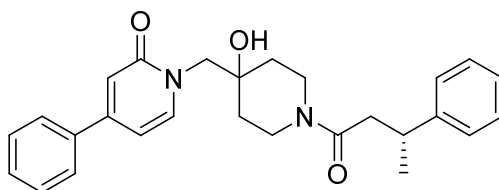
dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



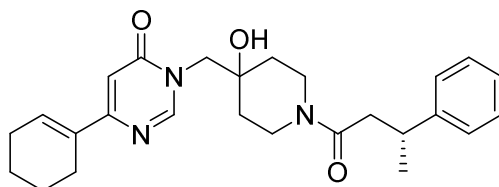
Exemplo 26: (R)-6-(Furan-2-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



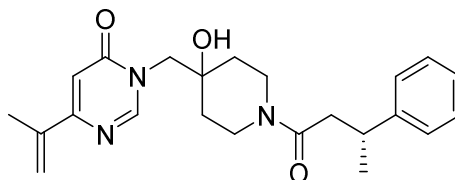
Exemplo 27: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



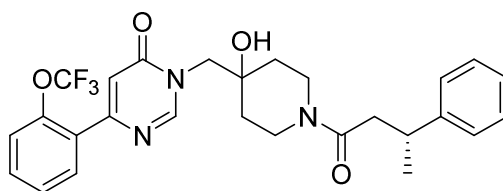
Exemplo 28: (R)-6-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



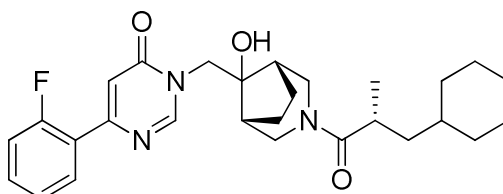
Exemplo 29: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4(3H)-ona



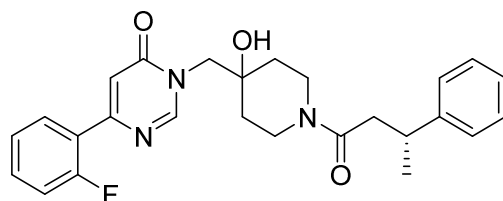
Exemplo 30: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3H)-ona



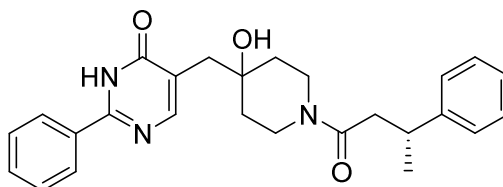
Exemplo 31: 3-(((1R,5S)-3-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



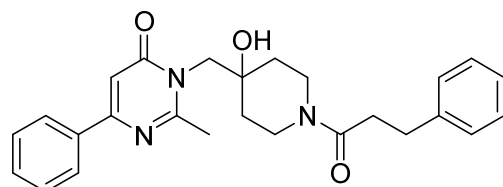
Exemplo 32: (R)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



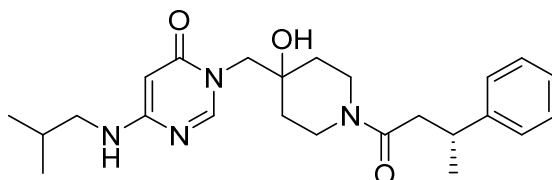
Exemplo 33: (R)-5-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilpirimidin-4(3H)-ona



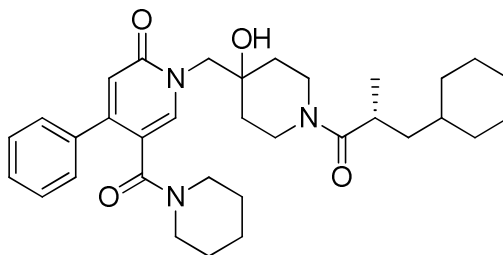
Exemplo 34: 3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



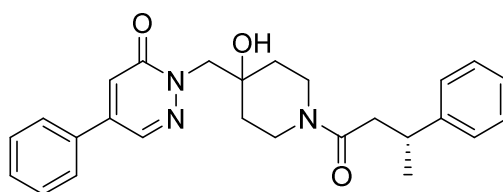
Exemplo 35: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(isobutilamina)pirimidin-4(3H)-ona



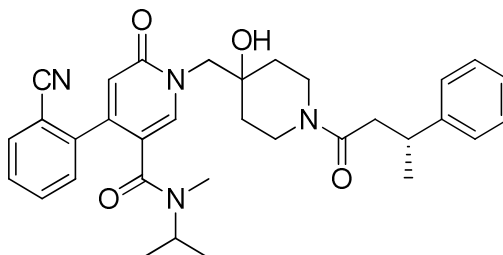
Exemplo 36: (R)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



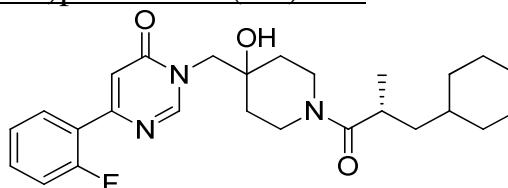
Exemplo 37: (R)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona



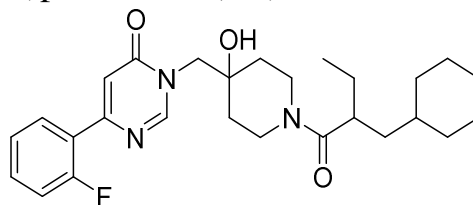
Exemplo 38: (R)-4-(2-Cianofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



Exemplo 39: (R)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

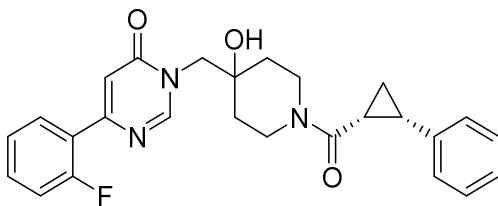


Exemplo 40: 3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona

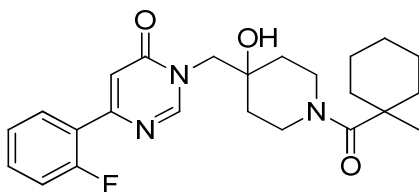


Exemplo 41: rac-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(cis-2-

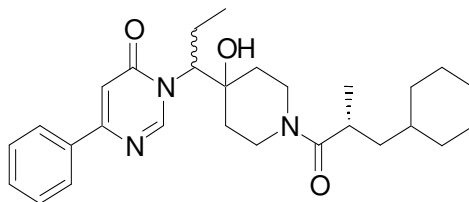
fenilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-



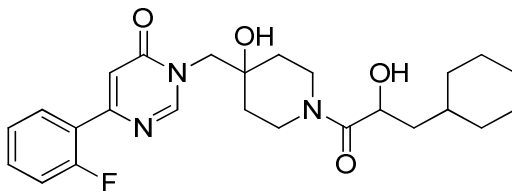
Exemplo 42: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metilciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



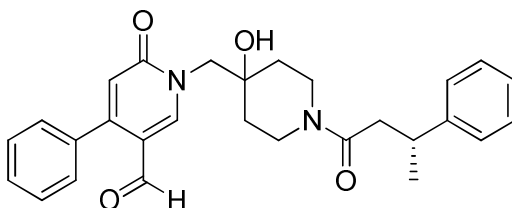
Exemplo 43: 3-((S)-1-(1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-((R)-1-(1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



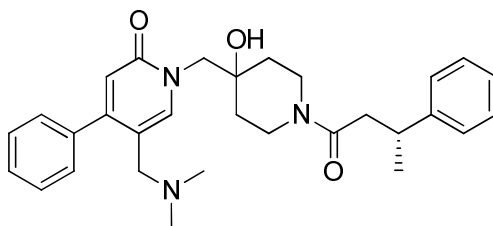
Exemplo 44: (R,S)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-hidroxipropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



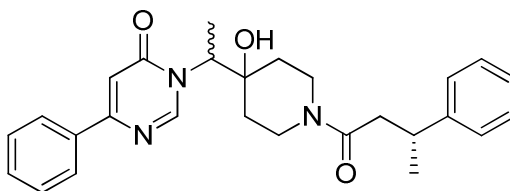
Exemplo 45: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbaldeído



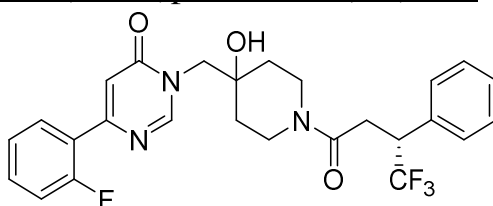
Exemplo 46: (R)-5-((Dimetilamino)metil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



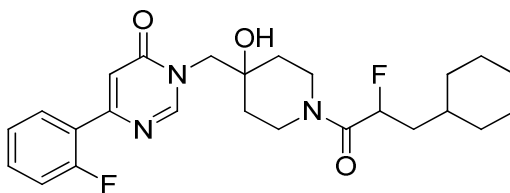
Exemplo 47: 3-((R)-1-(4-Hidroxi-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-((S)-1-(4-Hidroxi-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



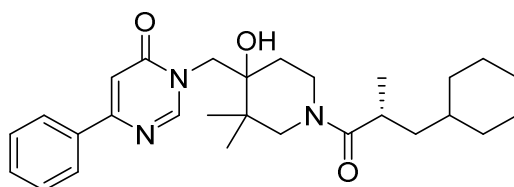
Exemplo 48: (R)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



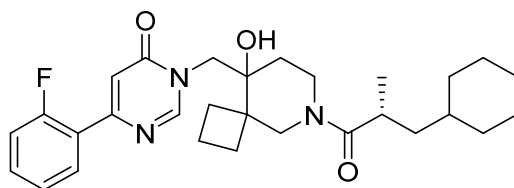
Exemplo 49: (R,S)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-fluoropropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



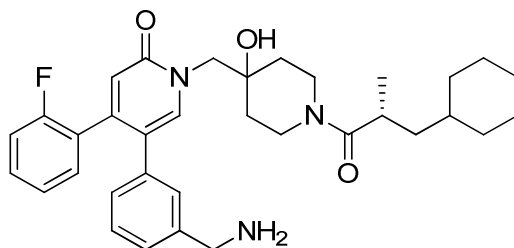
Exemplo 50: 3-(((R)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



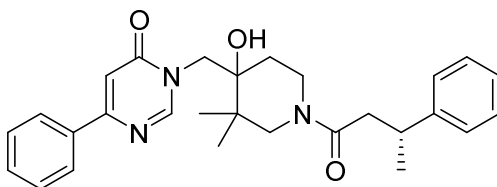
Exemplo 51: 3-(((R)-6-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona e 3-(((S)-6-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



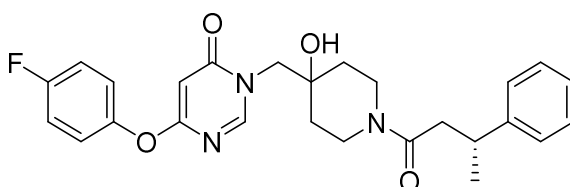
Exemplo 52: (R)-5-(3-(Aminometil)fenil)-1-((1-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona



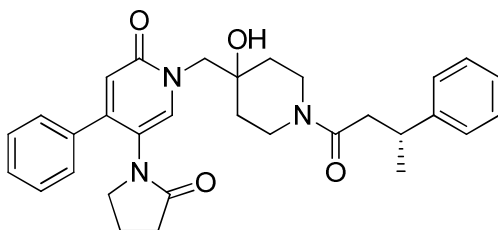
Exemplo 53: 3-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(((R)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



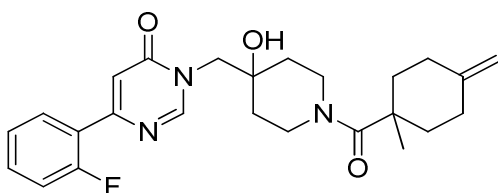
Exemplo 54: (R)-6-(4-Fluorofenoxi)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



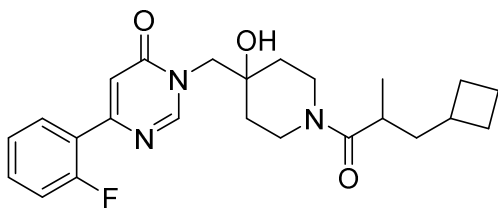
Exemplo 55: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-4-fenilpiridin-2(1H)-



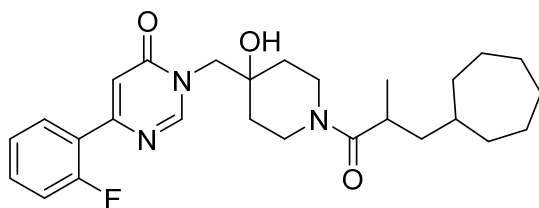
Exemplo 56: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metil-4-metileneciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-



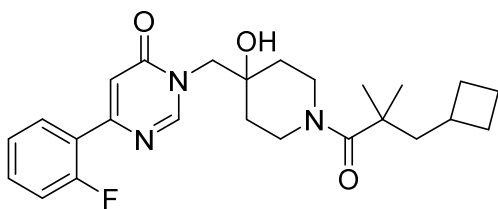
Exemplo 57: (R,S)- 3-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



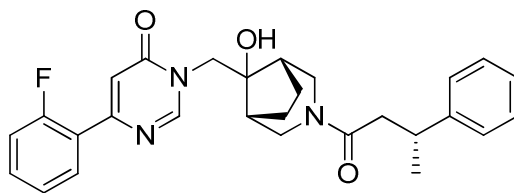
Exemplo 58: (R,S)-3-((1-(3-Cicloheptil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-



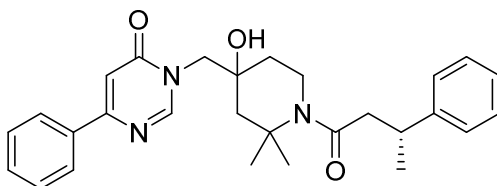
Exemplo 59: 3-((1-(3-Ciclobutil-2,2-dimetilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-



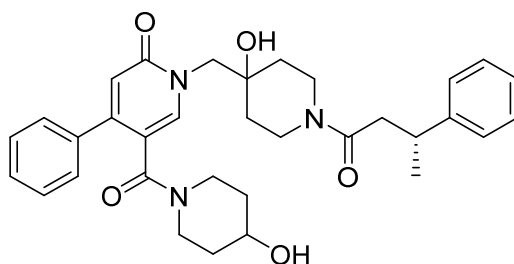
Exemplo 60: 6-(2-Fluorofenil)-3-(((1R,5S)-8-hidroxi-3-((R)-3-fenilbutanoil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3H)-



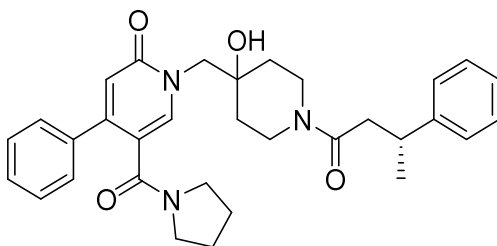
Exemplo 61: 3-(((R)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(((S)-4-hidroxi-2,2-dimetil-1-((R)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



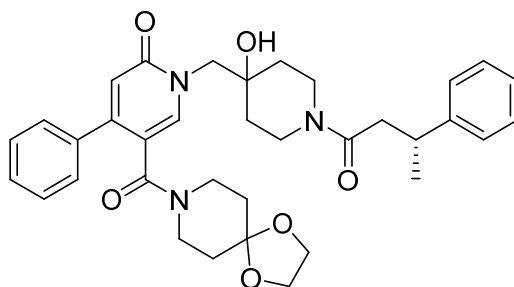
Exemplo 62: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Exemplo 63: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona

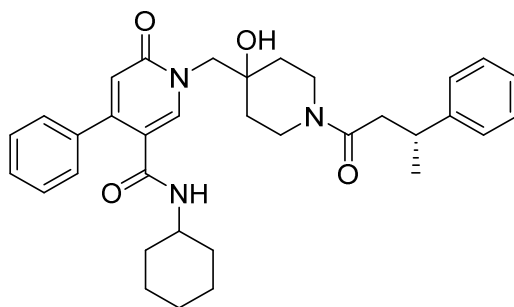


Exemplo 64: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carbonila)piridin-2(1H)-ona

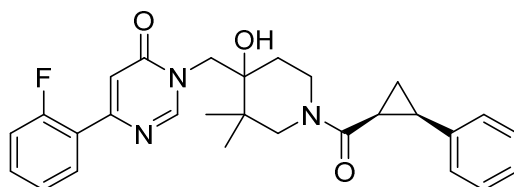


Exemplo 65: (R)-N-Ciclohexil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-

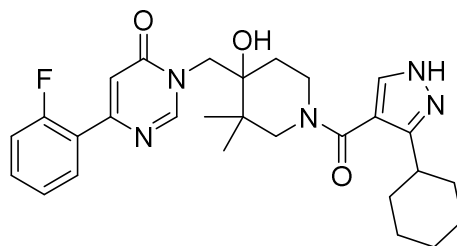
il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



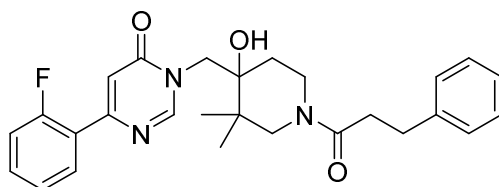
Exemplo 66: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(*cis*-2-fenilciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



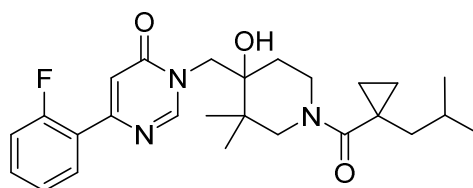
Exemplo 67: (R,S)- 3-((1-(3-Ciclohexil-1H-pirazole-4-carbonila)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



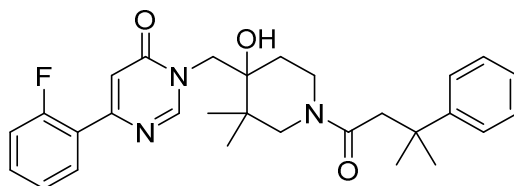
Exemplo 68: (R,S)- 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



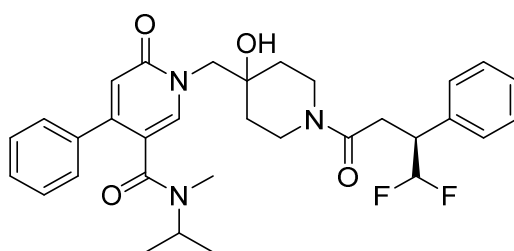
Exemplo 69: (R,S)- 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-isobutil ciclopropana-1-carbonila)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



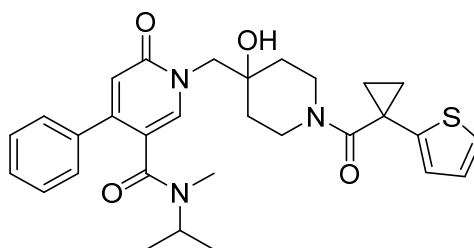
Exemplo 70: (R,S)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-metil-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



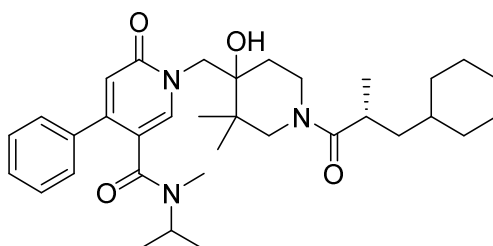
Exemplo 71: (S)-1-((1-(4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



Exemplo 72: 1-((4-Hidroxi-1-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

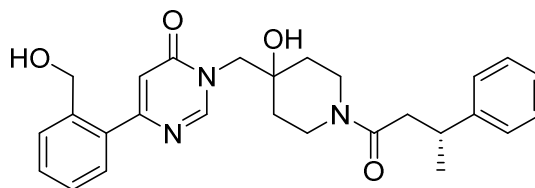


Exemplo 73: 1-(((R)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida e 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

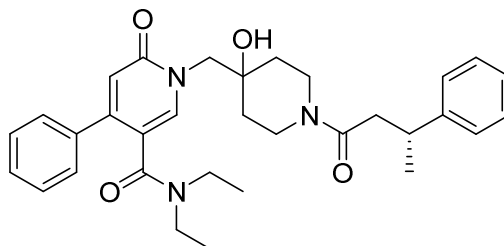


Exemplo 74: (R)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-

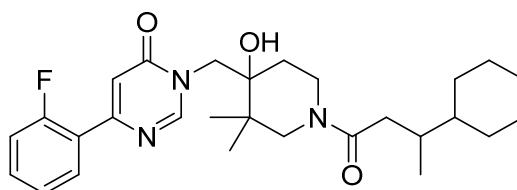
(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3H)-ona



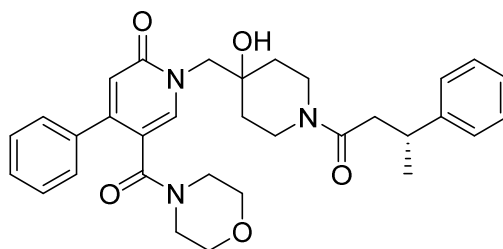
Exemplo 75: (R)-N,N-Dietil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



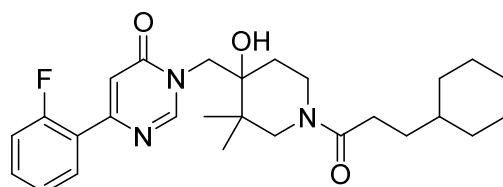
Exemplo 76: 3-((1-(3-Ciclohexilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



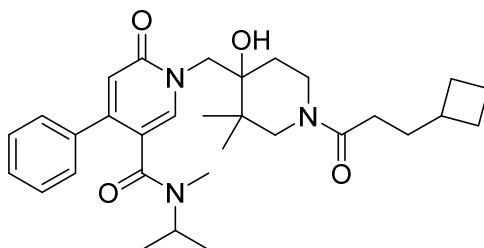
Exemplo 77: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



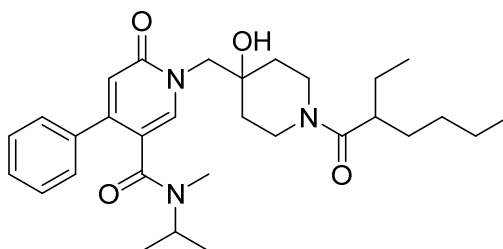
Exemplo 78: (R,S)- 3-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



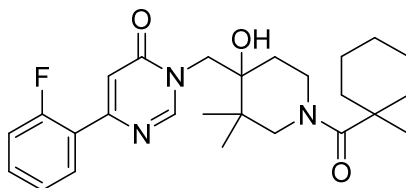
Exemplo 79: (R,S)-1-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida

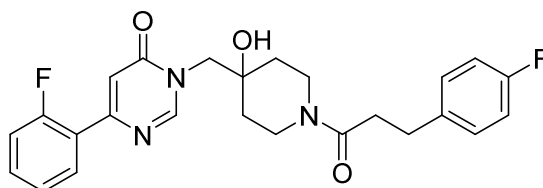
Exemplo 80: (R,S)- 1-((1-(2-Etilhexanoil)-4-hidroxipiperidina-4-il)metil)-N-isopropil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



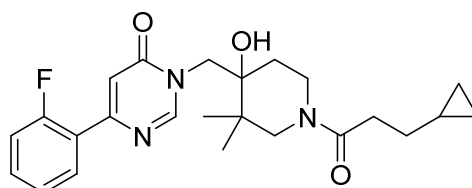
Exemplo 81: (R,S)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(1-metilciclohexano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



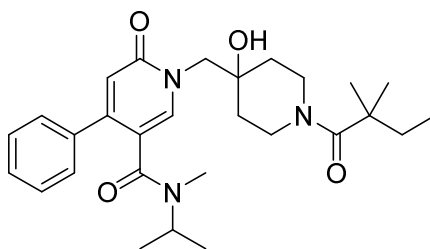
Exemplo 82: 6-(2-Fluorofenil)-3-((1-(3-(4-fluorofenil)propanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



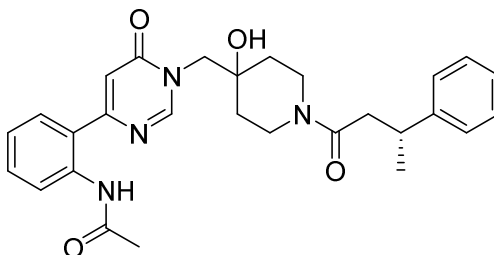
Exemplo 83: (R,S)- 3-((1-(3-Ciclopropilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



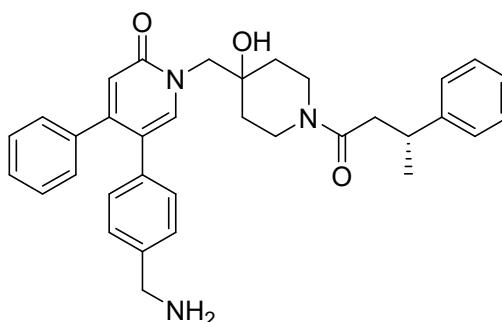
Exemplo 84: 1-((1-(2,2-Dimetilbutanoil)-4-hidroxipiperidina-4-il)metil)-N-isopropil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



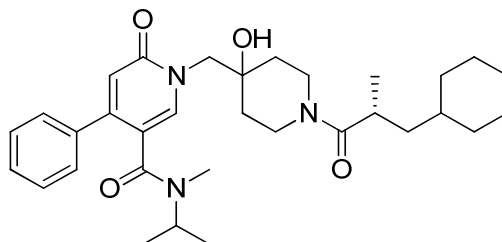
Exemplo 85: (R)-N-(2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)fenil)acetamida



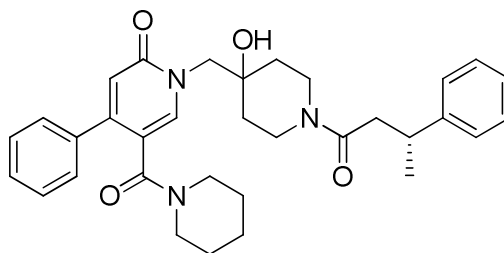
Exemplo 86: (R)-5-(4-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



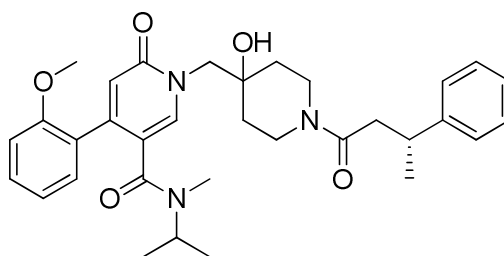
Exemplo 87: (R)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



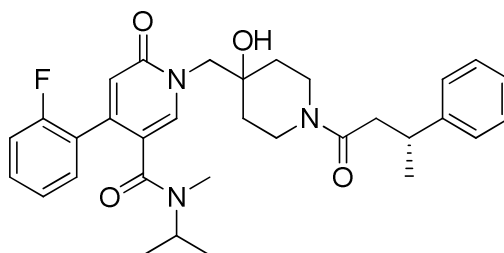
Exemplo 88: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



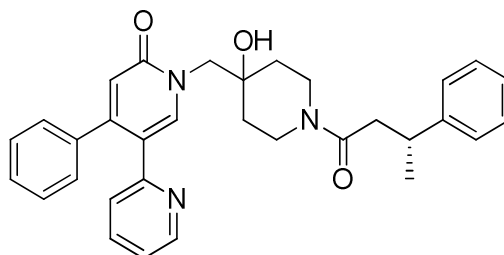
Exemplo 89: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-4-(2-metoxifenil)-N-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



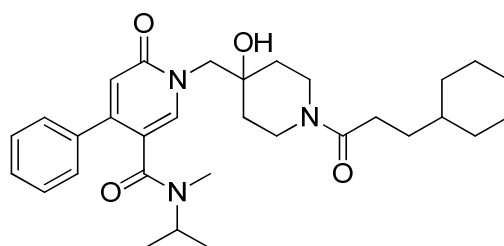
Exemplo 90: (R)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil) piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



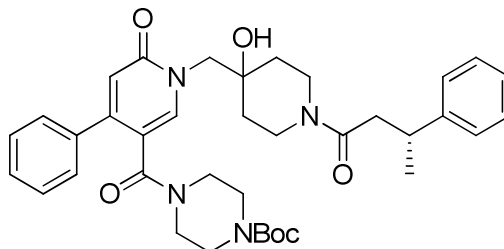
Exemplo 91: (R)-1'-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4'-fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona



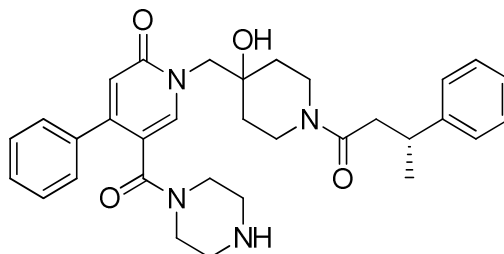
Exemplo 92: 1-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



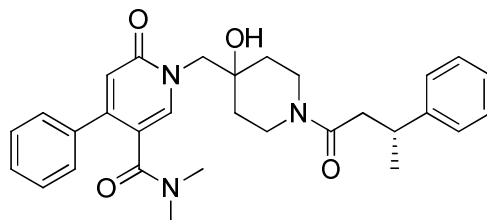
Exemplo 93: 4-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbonila)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butil



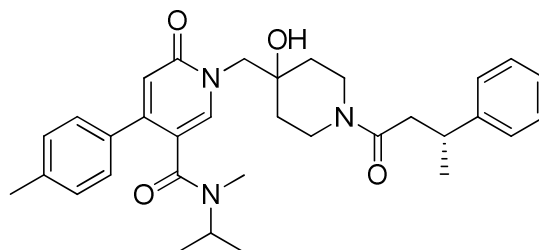
Exemplo 94: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona



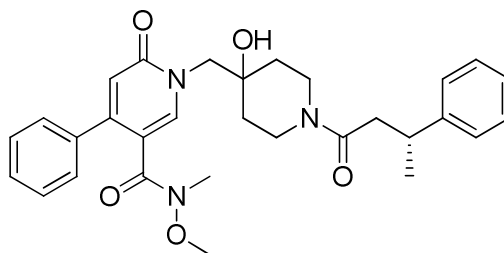
Exemplo 95: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



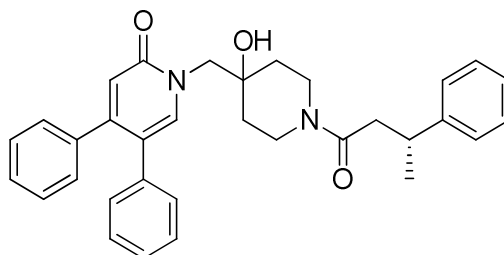
Exemplo 96: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-(*p*-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



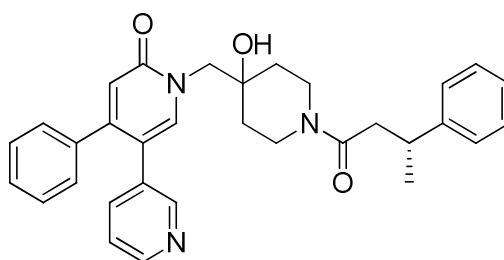
Exemplo 97: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metoxi-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



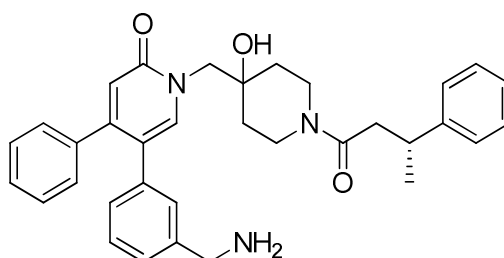
Exemplo 98: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4,5-difenilpiridin-2(1H)-ona



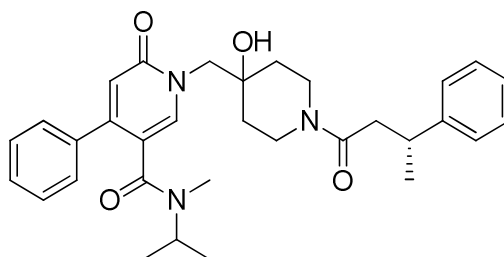
Exemplo 99: (R)-1'-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4'-fenil-[3,3'-bipiridin]-6'(1'H)-ona



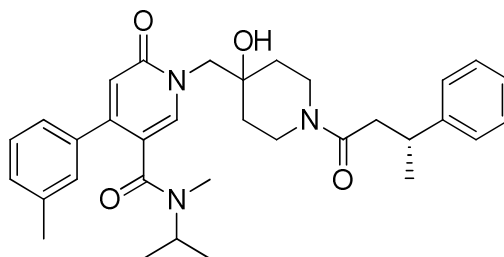
Exemplo 100: (R)-5-(4-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



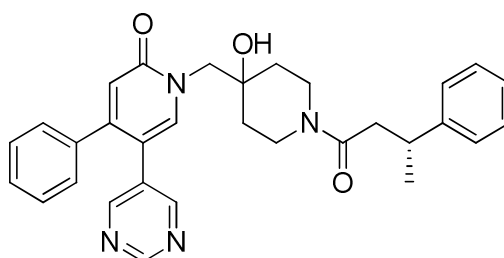
Exemplo 101: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



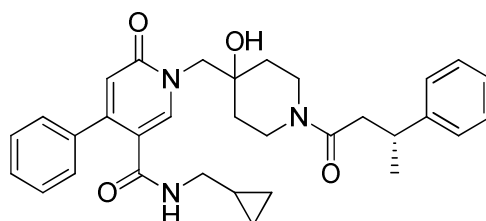
Exemplo 102: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N-isopropil-6-oxo-4-(m-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



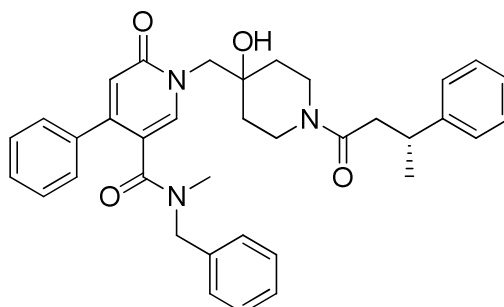
Exemplo 103: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona



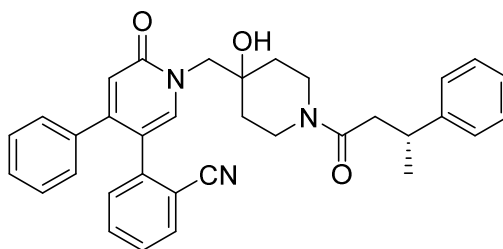
Exemplo 104: (R)-N-(Ciclopropilmetil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



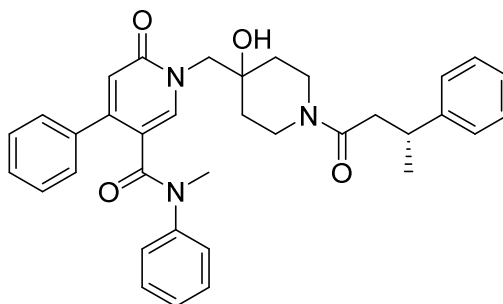
Exemplo 105: (R)-N-Benzil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



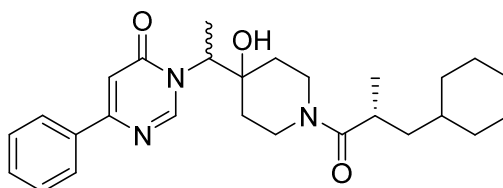
Exemplo 106: (R)-2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzonitrila



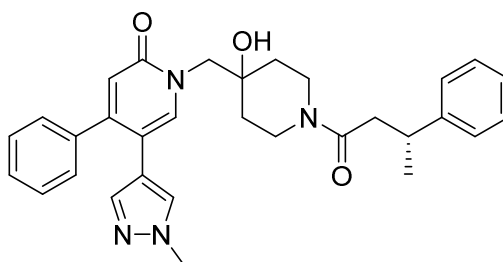
Exemplo 107: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metil-6-oxo-*N*,4-difenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



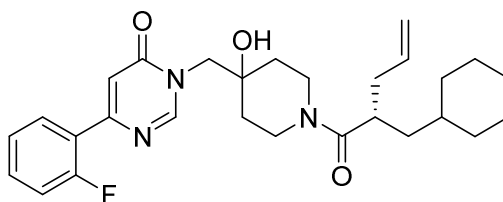
Exemplo 108: 3-(1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



Exemplo 109: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

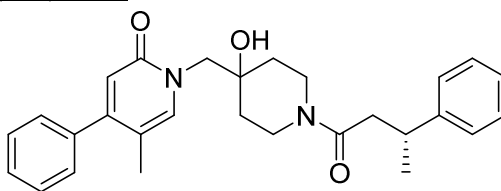


Exemplo 110: (*R*)-3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)pent-4-enoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona

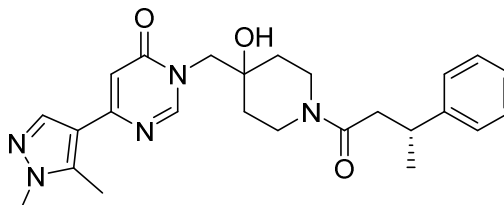


Exemplo 111: (*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-

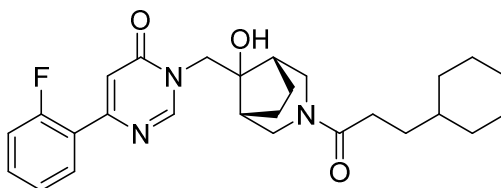
metil-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



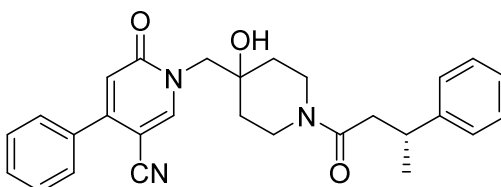
Exemplo 112: (R)-6-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



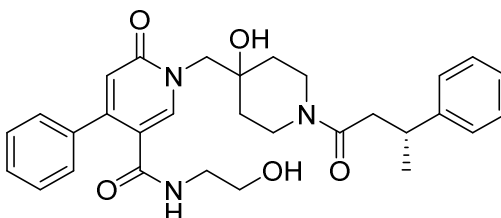
Exemplo 113: 3-(((1*R*,5*S*)-3-(3-Ciclohexilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



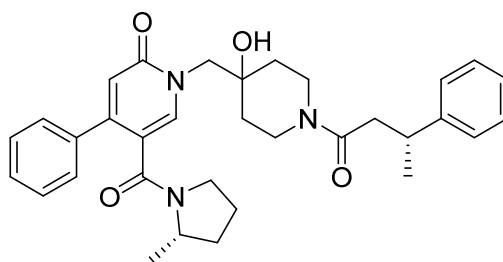
Exemplo 114: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbonitrila



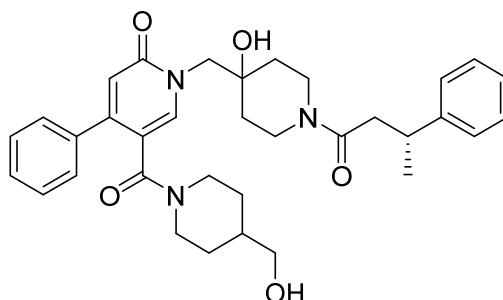
Exemplo 115: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-(2-hidroxietil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



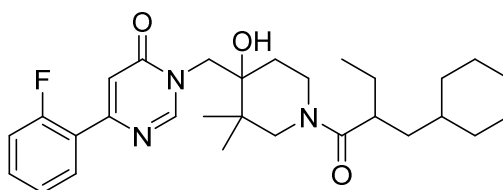
Exemplo 116: 1-((4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



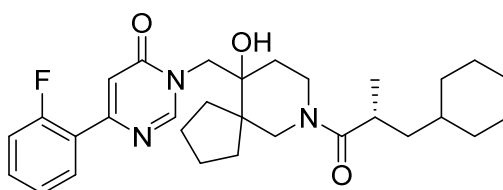
Exemplo 117: (R)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-(hidroximetil)piperidine-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



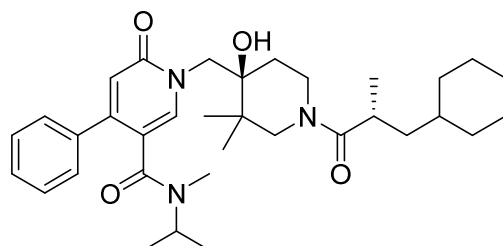
Exemplo 118: 3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



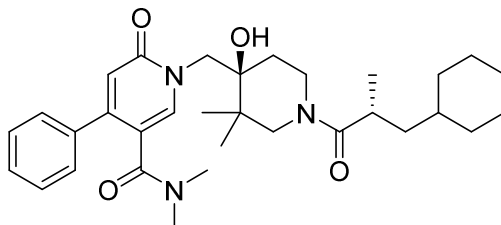
Exemplo 119: 3-((7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



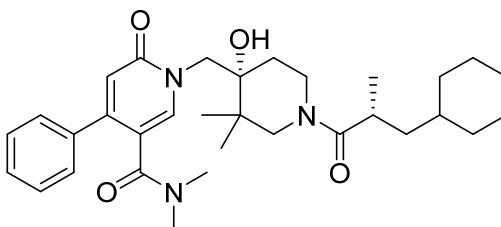
Exemplo 120: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N-isopropil-N-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



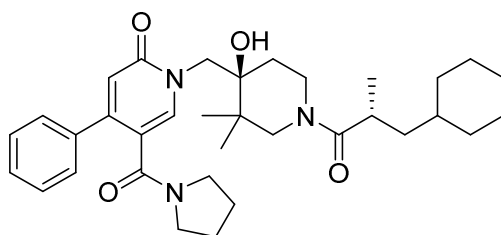
Exemplo 121: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



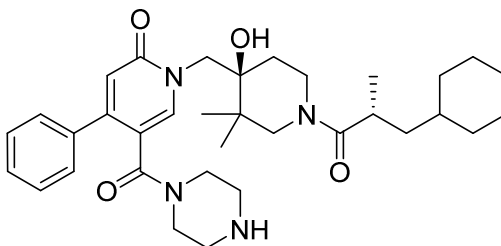
Exemplo 122: 1-(((R)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



Exemplo 123: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona

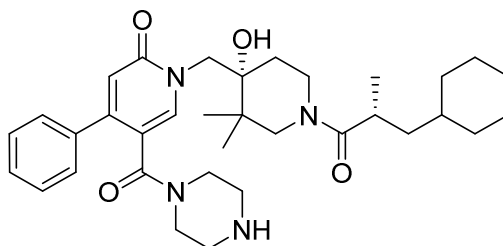


Exemplo 124: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona

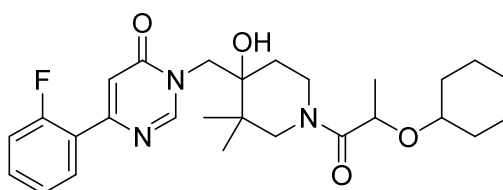


Exemplo 125: 1-(((R)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

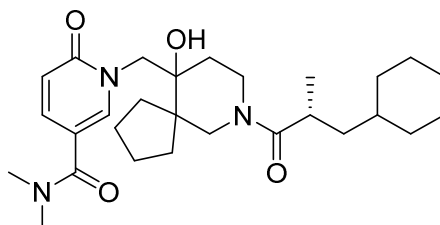
dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



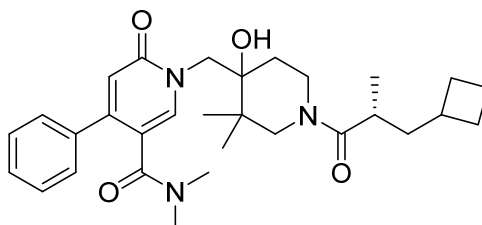
Exemplo 126: 3-((1-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



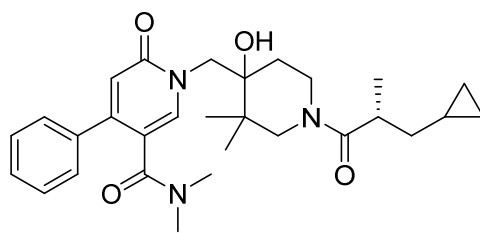
Exemplo 127: 1-((7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



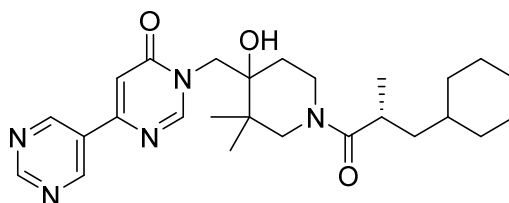
Exemplo 128: 1-((1-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



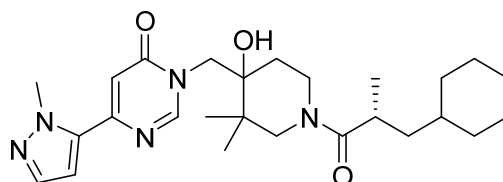
Exemplo 129: 1-((1-((R)-3-Ciclopropil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



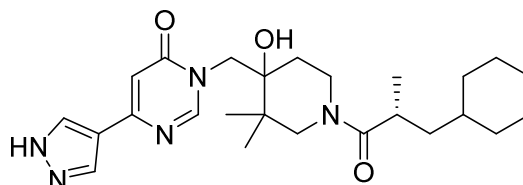
Exemplo 130: 1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[4,5'-bipirimidin]-6(1*H*)-ona



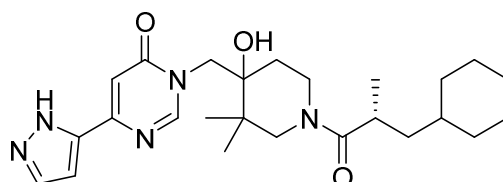
Exemplo 131: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



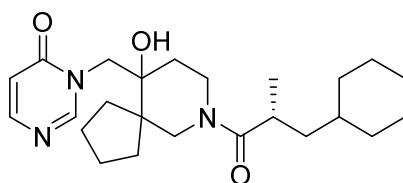
Exemplo 132: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



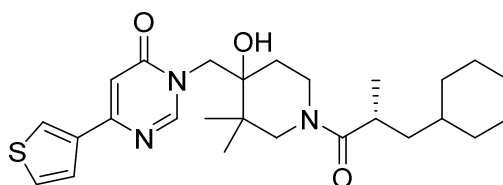
Exemplo 133: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



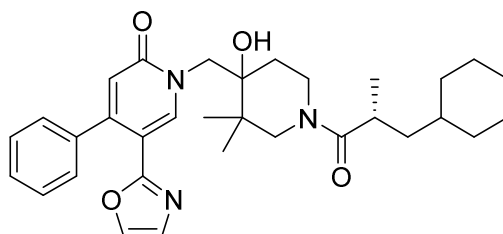
Exemplo 134: 3-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



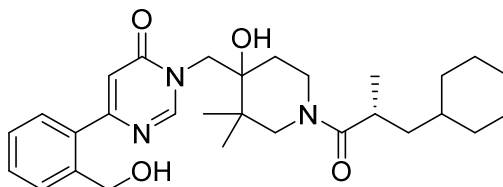
Exemplo 135: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



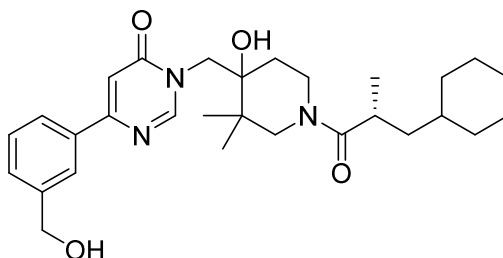
Exemplo 136: 1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(oxazol-2-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



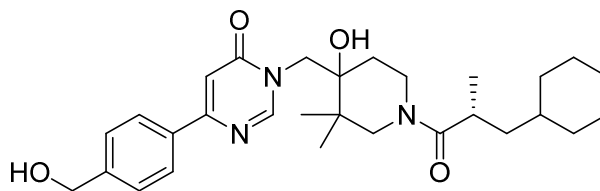
Exemplo 137: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



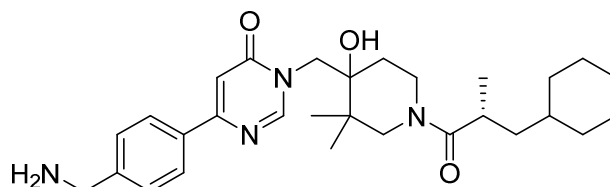
Exemplo 138: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



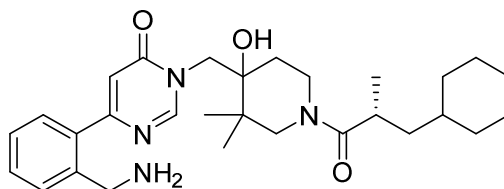
Exemplo 139: 3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona



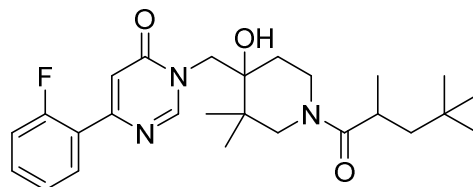
Exemplo 140: 6-(4-(Aminometil)fenil)-3-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



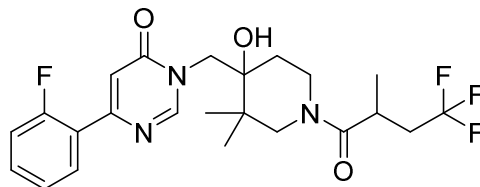
Exemplo 141: 6-(2-(Aminometil)fenil)-3-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



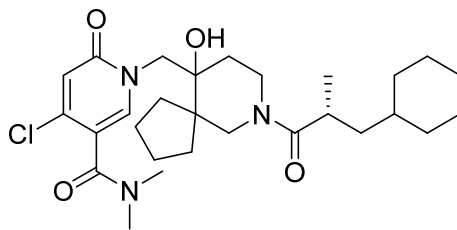
Exemplo 142: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2,4,4-trimetilpentanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



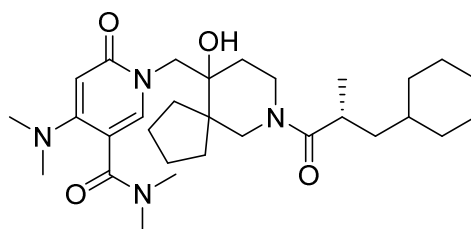
Exemplo 143: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



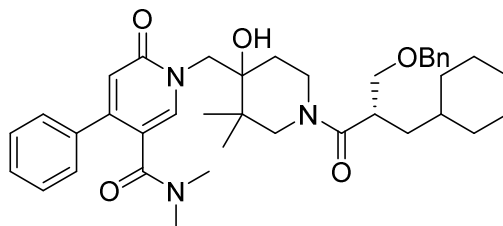
Exemplo 144: 4-Cloro-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridine-3-carboxamida



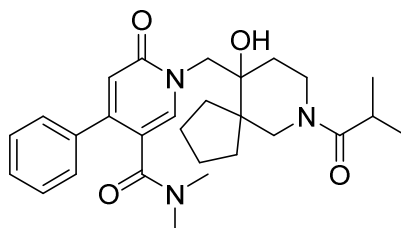
Exemplo 145: 1-((7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(dimetilamino)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



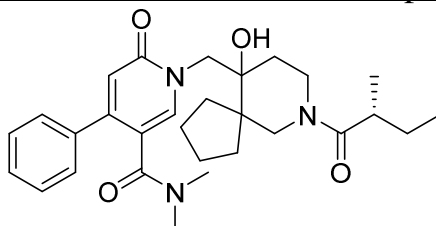
Exemplo 146: 1-((1-((S)-3-(Benziloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



Exemplo 147: 1-((10-Hidroxi-7-isobutiril-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

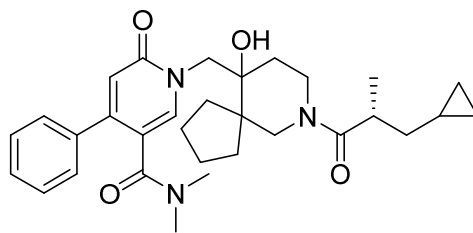


Exemplo 148: 1-((10-Hidroxi-7-((R)-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida

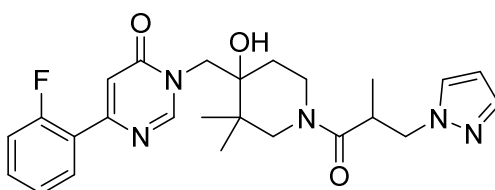


Exemplo 149: 1-((7-((R)-3-Ciclopropil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-

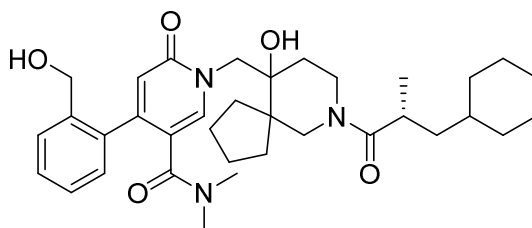
azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



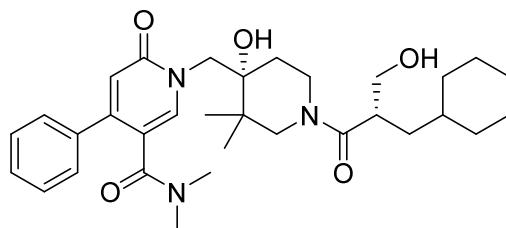
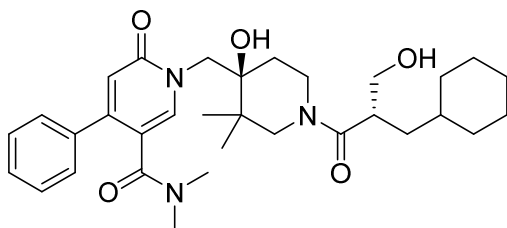
Exemplo 150: 6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



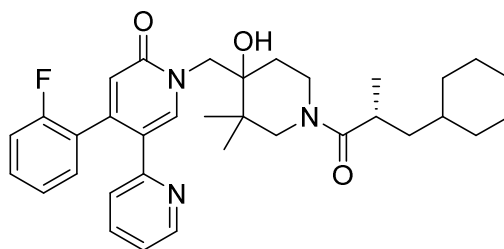
Exemplo 151: 1-(((7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-(hidroximetil)fenil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



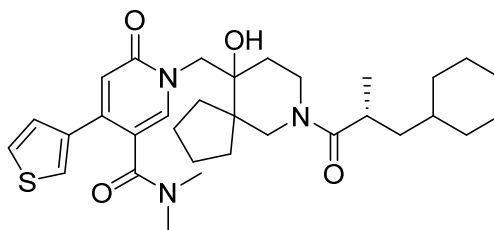
Exemplo 152 e Exemplo 153: 1-(((S)-1-((S)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida e 1-(((R)-1-((S)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



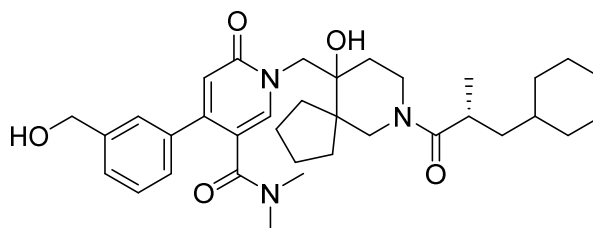
Exemplo 154: 1'((1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4'-(2-fluorofenil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1H)-ona



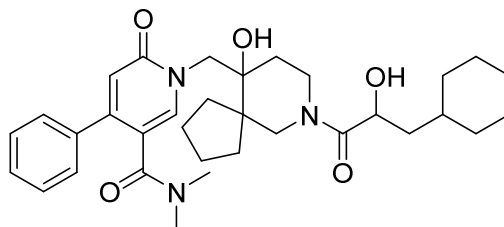
Exemplo 155: 1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-(tiofen-3-il)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



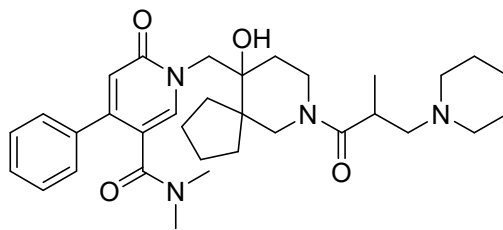
Exemplo 156: 1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(3-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



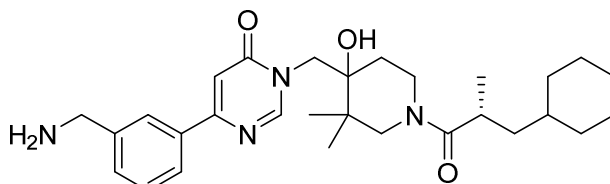
Exemplo 157: 1-((7-(3-Ciclohexil-2-hidroxiopropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



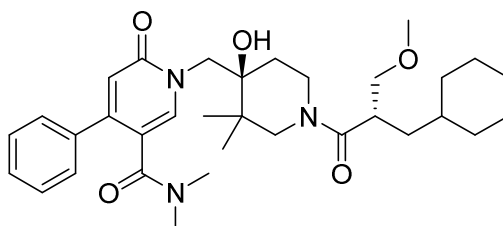
Exemplo 158: 1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-(piperidin-1-il)propanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



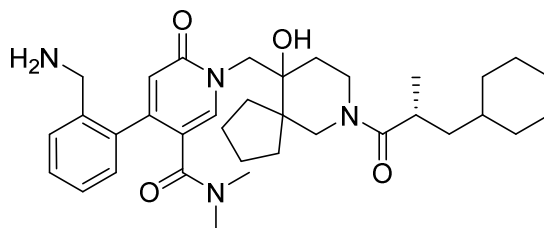
Exemplo 159: 6-(3-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona



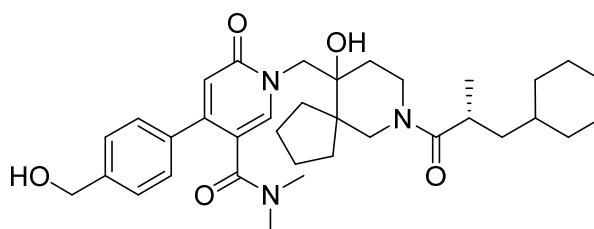
Exemplo 160: 1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(metoximeti)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



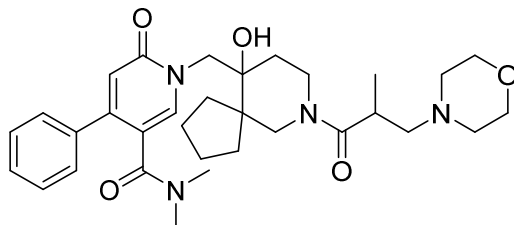
Exemplo 161: 4-(2-(Aminometil)fenil)-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



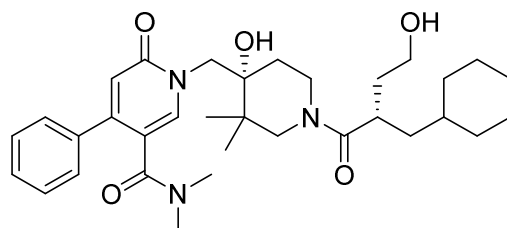
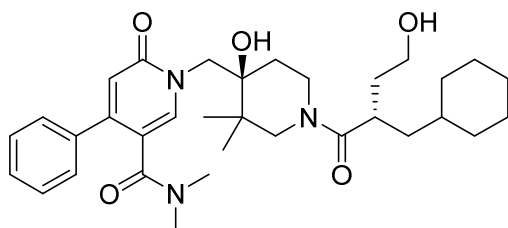
Exemplo 162: 1-(((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(4-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



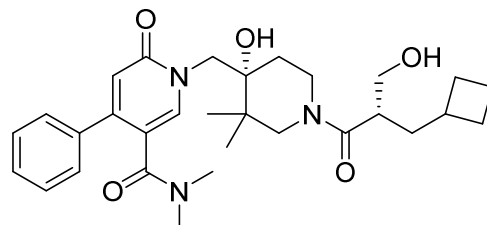
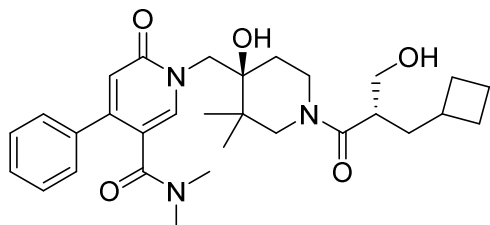
Exemplo 163: 1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-morfolinopropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



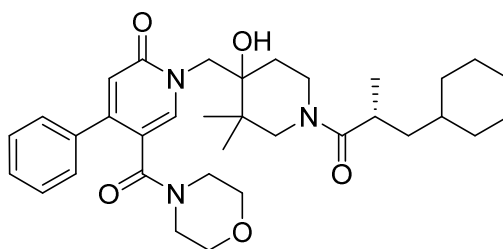
Exemplo 164 e Exemplo 165: 1-(((S)-1-((S)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida e 1-(((R)-1-((S)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



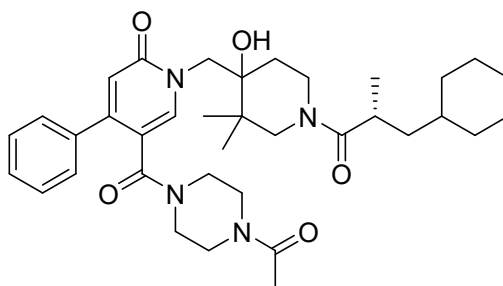
Exemplo 166 e Exemplo 167: 1-(((S)-1-((S)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida e 1-(((R)-1-((S)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



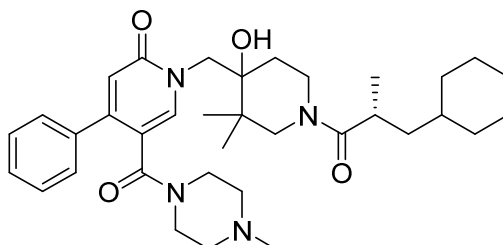
Exemplo 168: 1-(((1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Exemplo 169: 5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonila)-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



Exemplo 170: 1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

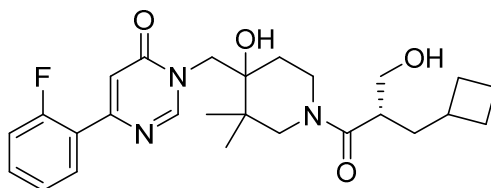


Exemplo	Estrutura	Nome	LCMS (Método A): R_T , m/z
171		1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,38 min, 548 [$M+H$] ⁺
172		1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluorobutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,28 min, 534 [$M+H$] ⁺
173		1-((10-Hidroxi-7-(3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,05 min, 536 [$M+H$] ⁺
174		1-((10-Hidroxi-7-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-fenilciclopropano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,32 min, 554 [$M+H$] ⁺

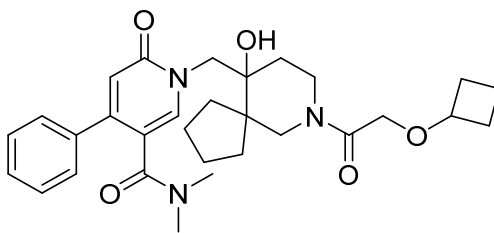
175		1-((7-(Ciclopropanocarbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,09 min 478 [M+H] ⁺
176		1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclohexano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,50 min, 534 [M+H] ⁺
177		1-((7-(3-Fluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,18 min, 524 [M+H] ⁺
178		1-((7-(Biciclo[2.2.1]heptano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,18 min, 542 [M+H] ⁺
179		1-((7-(Biciclo[2.2.1]heptano-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,38 min, 532 [M+H] ⁺
180		1-((7-((S)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,41 min, 592 [M+H] ⁺
181		1-((7-((R)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,41 min, 592 [M+H] ⁺
182		1-((7-(3-Etoxipropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,08 min, 510 [M+H] ⁺
183		1-((10-Hidroxi-7-((S)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,41 min, 556 [M+H] ⁺
184		1-((7-(3-(4-Fluorofenil)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,38 min, 560 [M+H] ⁺
185		1-((10-Hidroxi-7-((R)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,41 min, 556 [M+H] ⁺
186		1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclohexano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,37 min, 520 [M+H] ⁺
187		1-((10-Hidroxi-7-(1H-pirazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	0,864 min, 504 [M+H] ⁺
188		1-((10-Hidroxi-7-(1H-indazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)- <i>N,N</i> -dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,09 min, 554 [M+H] ⁺

189		1-((7-(3-Ciclohexil-1H-pirazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,10 min, 586 [M+H] ⁺
190		1-((10-Hidroxi-7-(1H-indol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,10 min, 553 [M+H] ⁺
191		1-((7-(Biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,14 min, 504 [M+H] ⁺
192		1-((10-Hidroxi-7-(5-feniloxazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,23 min, 581 [M+H] ⁺
193		1-((7-(5-Ciclopropiloxazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,11 min, 545 [M+H] ⁺
194		1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)acetil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,30 min, 550 [M+H] ⁺
195		1-((10-Hidroxi-7-(espiro[2.2]pentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,14 min, 504 [M+H] ⁺
196		1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,33 min, 574 [M+H] ⁺
197		1-((7-(2,4-Dimetilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,37 min, 522 [M+H] ⁺
198		1-((7-(1-Benzil-1H-pirrol-2-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,41 min, 593 [M+H] ⁺
199		1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida	1,32 min, 564 [M+H] ⁺

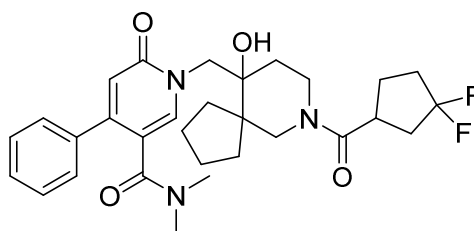
Exemplo 200: 3-((1-((S)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona



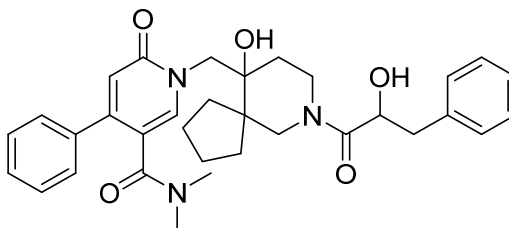
Exemplo 201: 1-((7-(2-Dimetilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



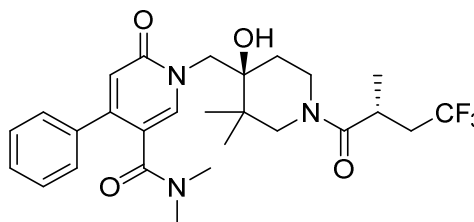
Exemplo 202: 1-((7-(3,3-Fluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



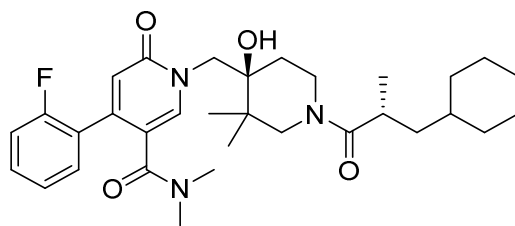
Exemplo 203: 1-((10-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



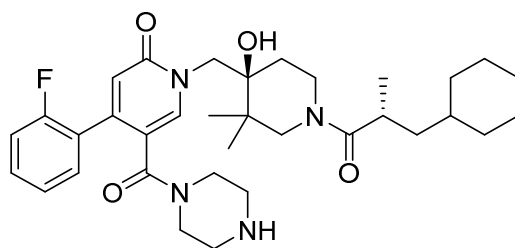
Exemplo 204: 1-(((S)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



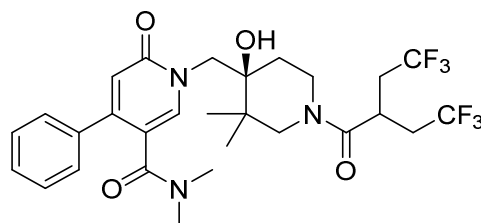
Exemplo 205: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



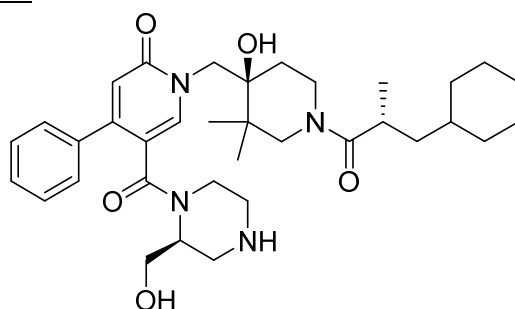
Exemplo 206: 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona



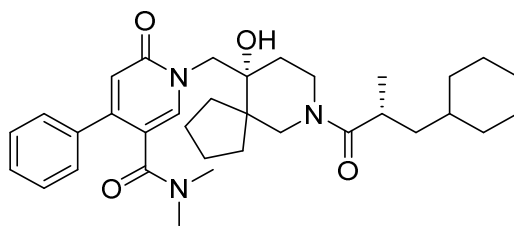
Exemplo 207: (*S*)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



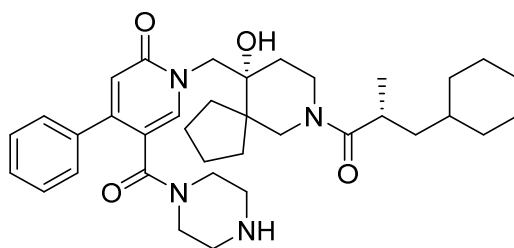
Exemplo 208: 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona



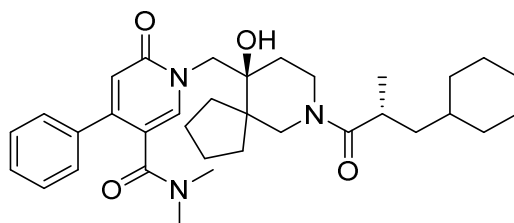
Exemplo 209: 1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



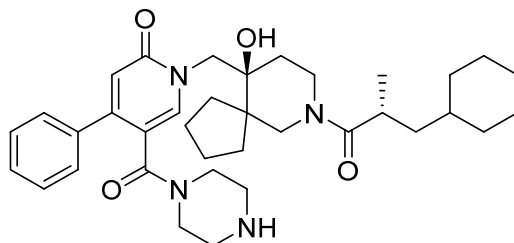
Exemplo 210: 1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona



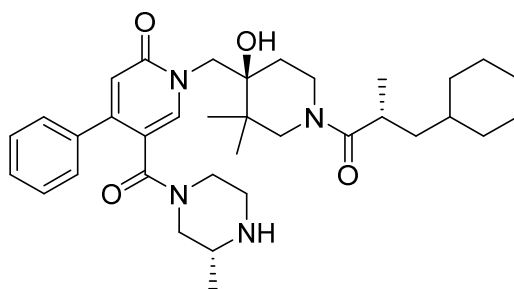
Exemplo 211: 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



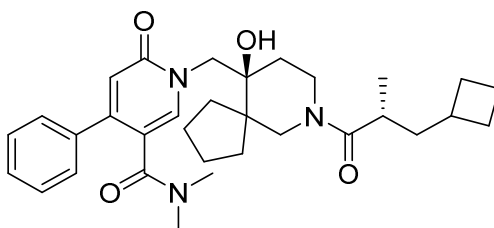
Exemplo 212: 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona



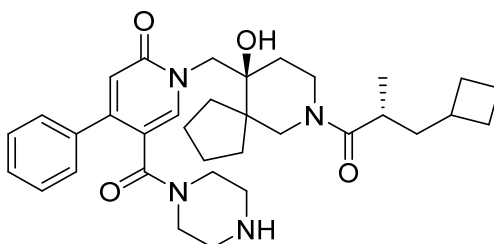
Exemplo 213: 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*R*)-3-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona



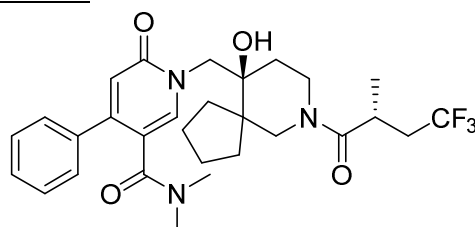
Exemplo 214: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



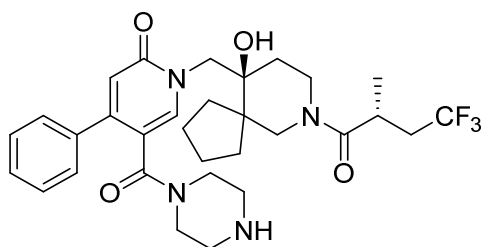
Exemplo 215: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



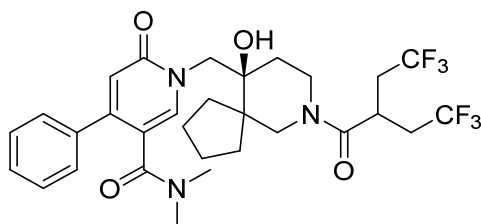
Exemplo 216: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



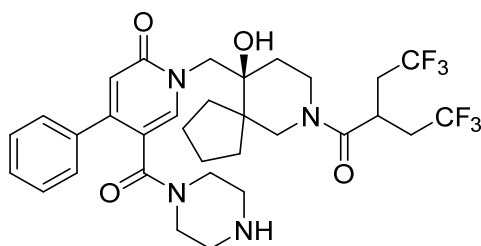
Exemplo 217: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)poridin-2(1H)-ona



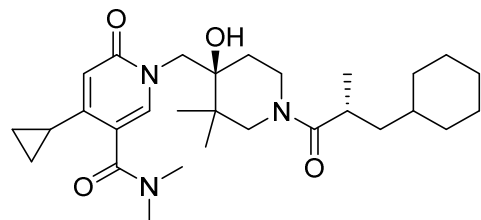
Exemplo 218: (S)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



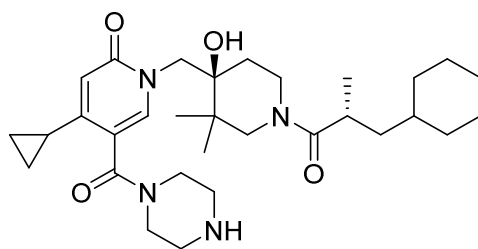
Exemplo 219: (S)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



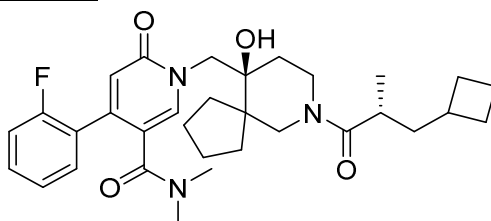
Exemplo 220: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



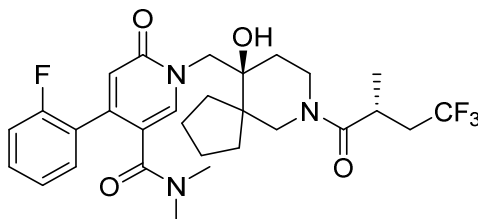
Exemplo 221: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



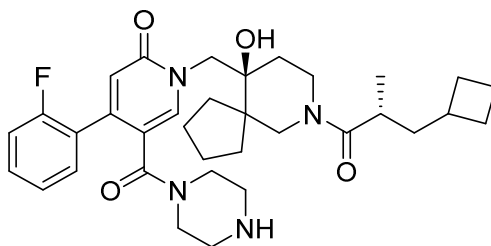
Exemplo 222: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



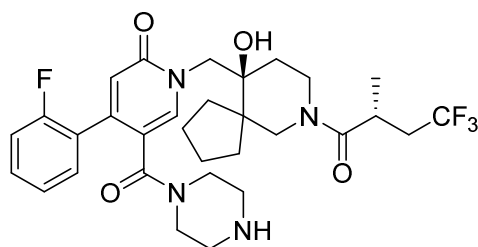
Exemplo 223: 4-(2-Fluorofenil)-1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



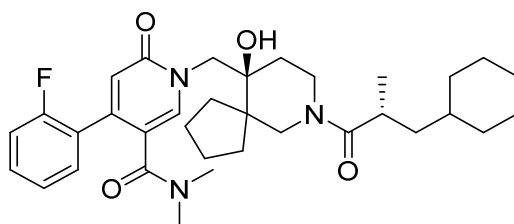
Exemplo 224: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



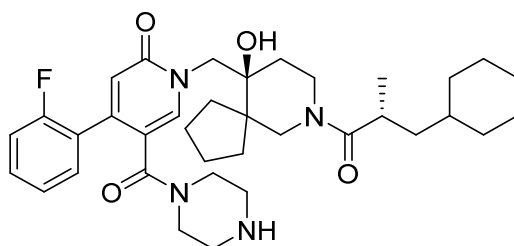
Exemplo 225: 4-(2-Fluorofenil)-1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



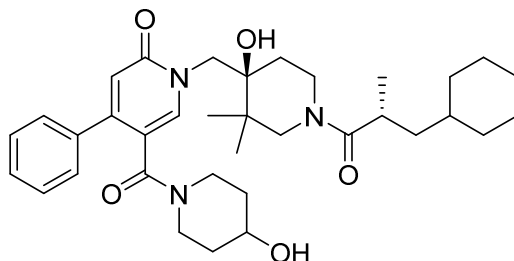
Exemplo 226: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



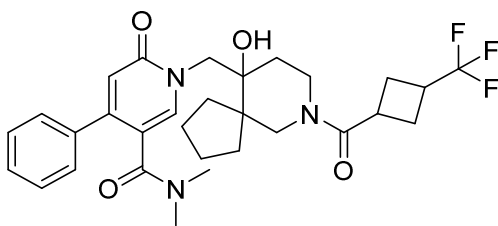
Exemplo 227: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



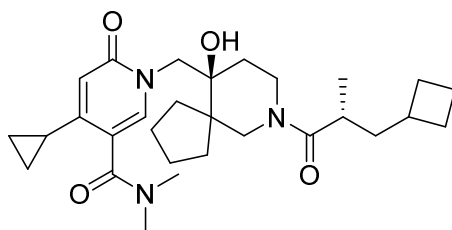
Exemplo 228: 1-(((S)-1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1H)-ona



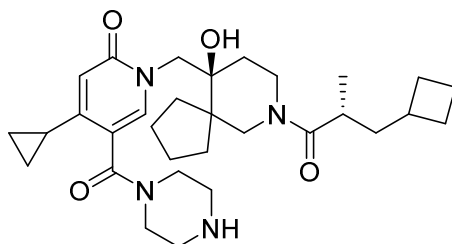
Exemplo 229: 1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



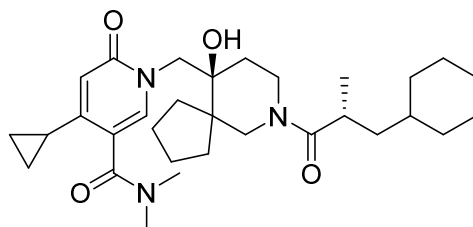
Exemplo 230: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



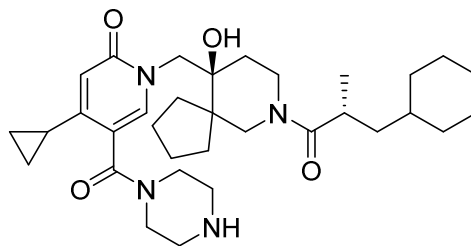
Exemplo 231: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



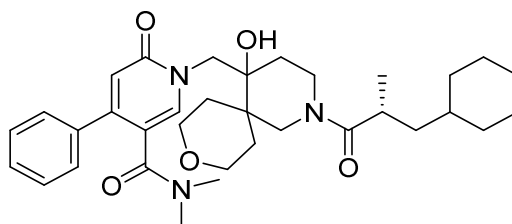
Exemplo 232: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



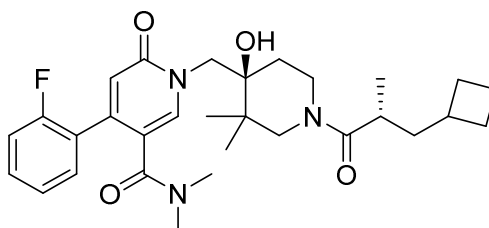
Exemplo 233: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



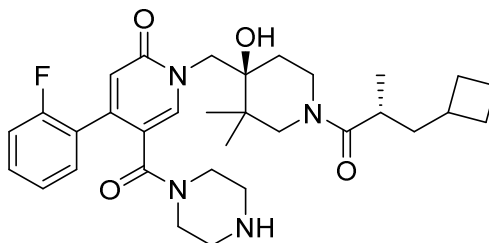
Exemplo 234: 1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



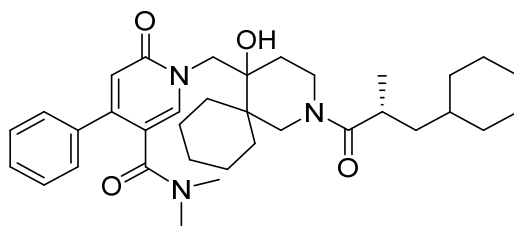
Exemplo 235: 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



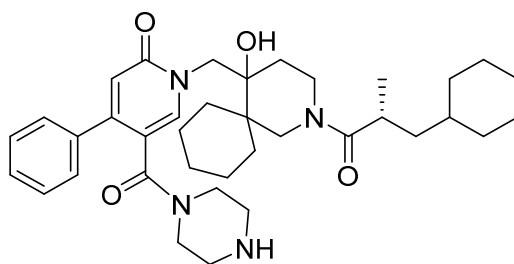
Exemplo 236: 1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona



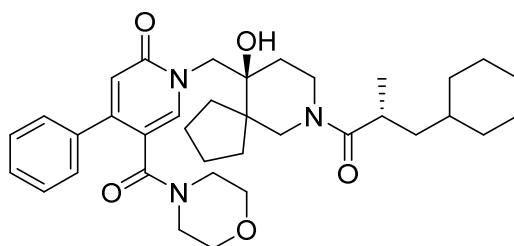
Exemplo 237: 1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



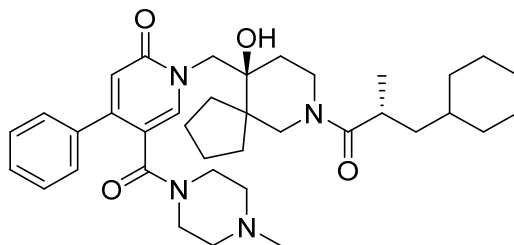
Exemplo 238: 1-(((2-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



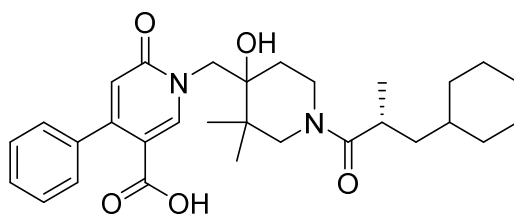
Exemplo 239: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



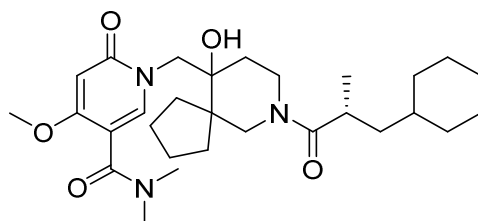
Exemplo 240: 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



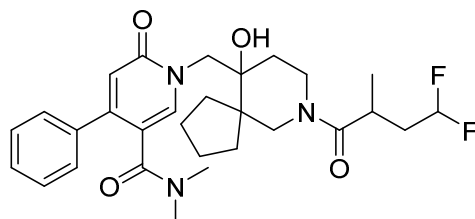
Exemplo 241: Ácido 1-(((1-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico



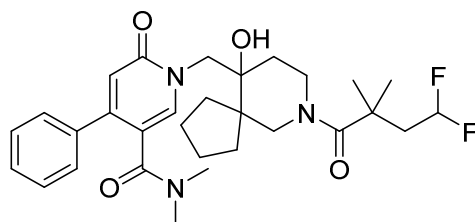
Exemplo 242: 1-((7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metoxi-N,N-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



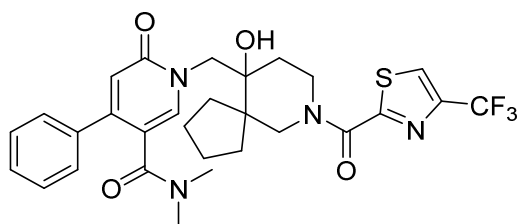
Exemplo 243: 1-((7-(4,4-Difluoro-2-metilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



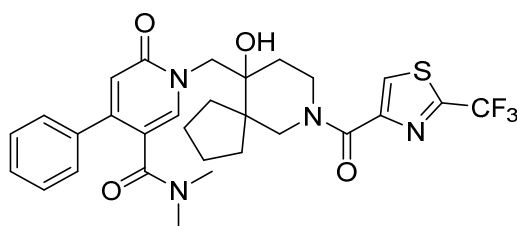
Exemplo 244: 1-((7-(4,4-Difluoro-2,2-dimetilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



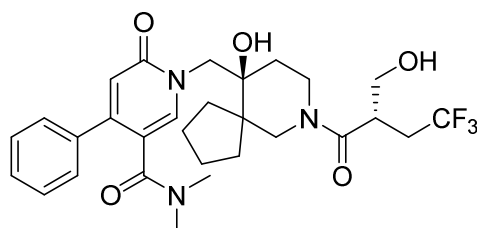
Exemplo 245: 1-((10-Hidroxi-7-(4-(trifluorometil)tiazol-2-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida



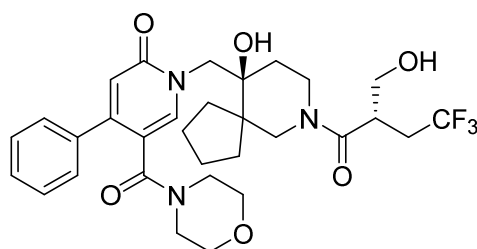
Exemplo 246: 1-((10-Hidroxi-7-(2-(trifluorometil)thiazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



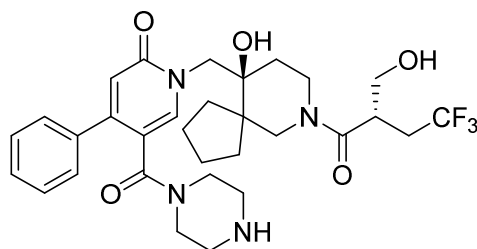
Exemplo 247: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((S)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



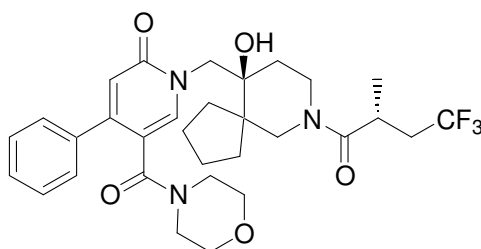
Exemplo 248: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((S)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



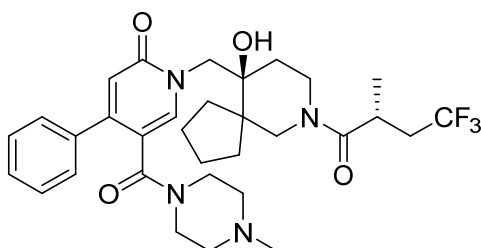
Exemplo 249: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((S)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1H)-ona



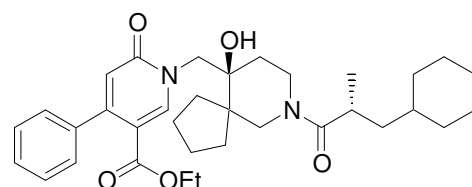
Exemplo 250: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



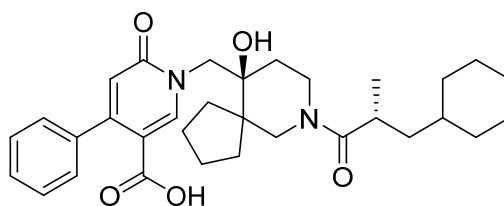
Exemplo 251: 1-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Exemplo 252: 1-(((S)-7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila



Exemplo 253: ácido 1-(((S)-7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico

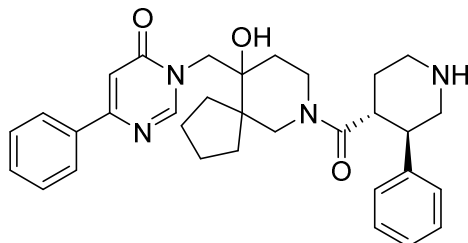


[00231] Os seguintes compostos inibidores de USP19 foram preparados de forma semelhante aos compostos acima descritos primeiro em WO2018/020242 e, além disso, em alguns casos usando intermediários que foram primeiro descritos em WO2019/150119. O Exemplo 254 foi preparado usando o intermediário descrito em WO2019/150119 Exemplo 193, Etapa 3' e ácido (3R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpiperidina-4-carboxílico que é descrito em WO2009/072643.

[00232] Os Exemplos 255, 258, 259 e 260 foram preparados usando o intermediário descrito em WO2019/150119 Exemplo 210, Etapa 3'. Exemplo 256 pode ser preparado usando o intermediário (S)-6-(2-fluorofenil)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona que pode ser preparado de forma semelhante ao intermediário descrito em WO2019/150119 Exemplo 210, Etapa 3', exceto usando ácido (2-fluorofenil)borônico na Etapa 2. Exemplo 257 pode ser preparado usando o intermediário (S)-6-(3-fluorofenil)-3-((10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona que pode ser preparado de forma semelhante ao intermediário descrito em WO2019/150119 Exemplo 210, Etapa 3', exceto usando ácido (3-fluorofenil)borônico na Etapa 2. Além disso, os Exemplos 255, 256 e 257 usaram o documento WO2018/020242 'Ácido 11' e os Exemplos 258 usaram o ácido (R)-4,4-difluoro-2-metilpentanoico disponível comercialmente. Nos casos dos Exemplos 259 e 260, o ácido rel-(3R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico comercialmente disponível e ácido rel-(2R,3R)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-fenilpirrolidina-3-carboxílico foram usados, respectivamente, seguido pela remoção do grupo de proteção Boc após acoplamento HATU (por exemplo, como descrito em WO2018/020242 Procedimentos Gerais 3 e 7). Em todos os casos, os

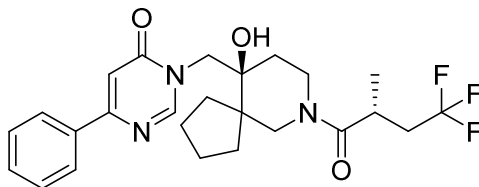
compostos foram purificados por cromatografia flash e liofilizados.

Exemplo 254: 3-(((10-Hidroxi-7-((3R,4R)-3-fenilpiperidina-4-carbonila)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



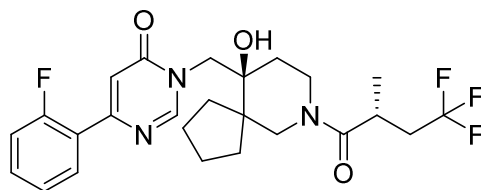
[00233] LCMS (Método B): $R_T = 0,87$ min, $m/z = 527$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 – 8,38 (m, 1H), 8,14 – 7,99 (m, 2H), 7,61 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,05 (m, 5H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 3,76 – 3,60 (m, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,42 – 3,16 (m, 2H (sinais se sobrepõem com HDO)), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,99 – 2,84 (m, 3H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 2,20 (br s, 1H), 1,83 – 1,18 (m, 9H), 1,11 – 0,86 (m, 2H), 0,66 – 0,47 (m, 1H).

Exemplo 255: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



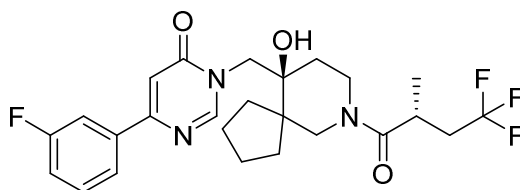
[00234] LCMS (Método A): $R_T = 1,43$ min, $m/z = 478$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,18 – 7,99 (m, 2H), 7,63 – 7,35 (m, 3H), 6,99 (s, 0,4H), 6,98 (s, 0,6H), 4,92 (s, 0,4H), 4,90 (s, 0,6H), 4,60 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,6H), 4,51 (d, $J = 13,5$ Hz, 0,4H), 4,00 – 3,92 (m, 0,4H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,6H), 3,53 – 3,21 (m, 1,4H (sinal se sobrepõe com HDO)), 3,18 – 2,98 (m, 1,6H), 2,83 – 2,65 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 0,4H), 1,95 – 1,87 (m, 0,6H), 1,80 – 1,50 (m, 5H), 1,50 – 1,12 (m, 5H), 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,8H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H).

[00235] Exemplo 256: 6-(2-Fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)pirimidin-

4(3H)-ona

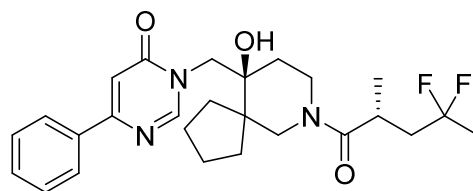
[00236] LCMS (Método A): $R_T = 1,45$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (s, 1H), 8,07 – 7,99 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,6H), 4,50 (d, $J = 13,7$ Hz, 0,4H), 4,00 – 3,92 (m, 0,4H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,6H), 3,53 – 3,22 (m, 1,4H (sinal se sobrepõe com HDO)), 3,19 – 3,00 (m, 1,6H), 2,83 – 2,65 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 0,4H), 1,94 – 1,87 (m, 0,6H), 1,79 – 1,20 (m, 9H), 1,20 – 1,12 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,2H).

Exemplo 257: 6-(3-Fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



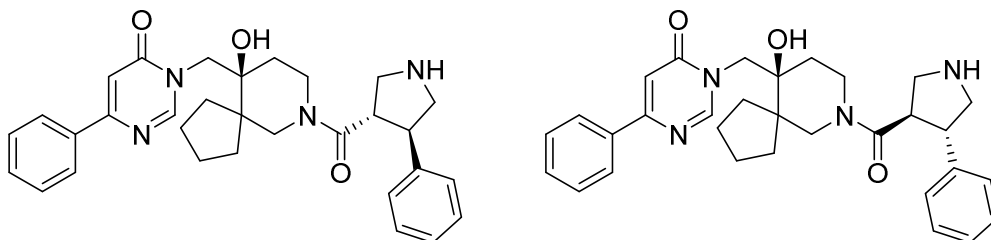
[00237] LCMS (Método A): $R_T = 1,48$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,08 (s, 0,4H), 7,06 (s, 0,6H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 0,6H), 4,51 (d, $J = 13,5$ Hz, 0,4H), 3,99 – 3,93 (m, 0,4H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,6H), 3,54 – 3,21 (m, 1,4H (sinais se sobrepõem com HDO)), 3,20 – 2,99 (m, 1,6H), 2,83 – 2,65 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 2,00 (m, 0,4H), 1,94 – 1,87 (m, 0,6H), 1,76 – 1,20 (m, 9H), 1,19 – 1,12 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,8H), 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1,2H).

[00238] Exemplo 258: 3-(((S)-7-((R)-4,4-Difluoro-2-metilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



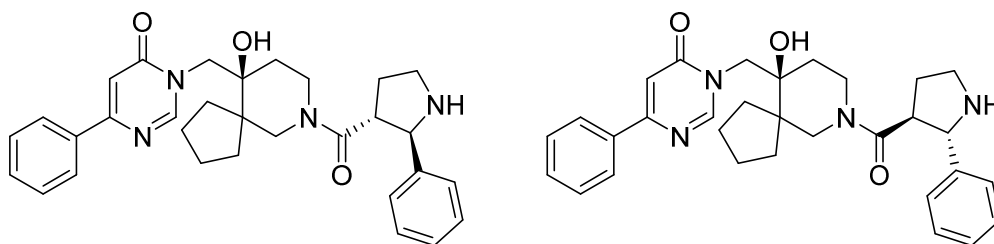
[00239] LCMS (Método A): $R_T = 1,38$ min, $m/z = 474$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,56 – 7,45 (m, 3H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 1H), 3,94 – 3,59 (m, 2H), 3,53 – 3,20 (m, 2H, sobreposição de sinal HDO), 3,16 – 2,99 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H, sobreposição de sinal de solvente), 2,05 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 0,75 (m, 16H).

Exemplo 259: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((3R,4S)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((3R,4S)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona;



[00240] LCMS (Método B): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 513$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 – 8,36 (m, 1H), 8,25 – 7,92 (m, 2H), 7,70 – 7,37 (m, 3H), 7,35 – 7,00 (m, 5H), 7,00 – 6,89 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,61 – 4,38 (m, 1H), 3,87 – 2,66 (m, 11H (sinais se sobrepõem com HDO)), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,75 – 1,38 (m, 4H), 1,36 – 1,20 (m, 2H), 1,18 – 0,99 (m, 2H), 0,91 – 0,70 (m, 1H). NH não visível.

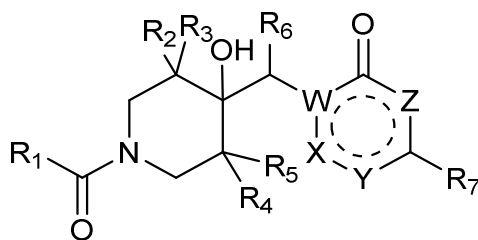
[00241] Exemplo 260: 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((2R,3R)-2-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(((S)-10-Hidroxi-7-((2S,3S)-2-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4,5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



[00242] LCMS (Método B): $R_T = 0,84$ min, $m/z = 513$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 – 8,39 (m, 1H), 8,12 – 8,00 (m, 2H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,12 (m, 5H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,59 – 4,16 (m, 3H), 3,88 – 3,66 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,52 – 2,89 (m, 5H (sinais se sobrepõem com HDO)), 2,69 (br s, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 1,30 – 1,17 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 2H), 0,89 – 0,66 (m, 1H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, para uso em terapia, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto conforme a fórmula (I):



(I)

em que:

R_1 é um grupo alquila, alquenila, alquinila, éter, cicloalquila, alquilocicloalquila, heterocicloalquila, alquil-heterocicloalquila, arila, arilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila opcionalmente substituído;

R_2 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_3 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_4 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_5 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído,

R_2 e R_4 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados,

R_4 e R_5 podem ser unidos um ao outro para formar uma cicloalquila ou heterocicloalquila opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados;

R_6 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído;

W é C ou N;

X é N ou CR_8 , em que R_8 é H ou alquila C1-C6 opcionalmente substituída,

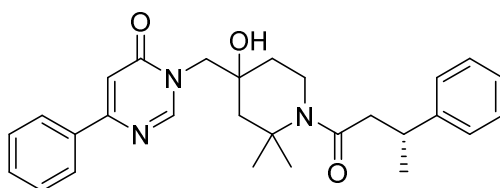
Y é N ou CR_9

Z é CH ou NH,

em que R₉ é H ou alquila, amido, amino, arila, heteroarila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, halo, carbonila, éster, aminoalquila ou ciano opcionalmente substituído(a);

R₇ é hidrogênio, halo ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, amino, arila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, arilóxi, heteroarila ou heterocicloalquila opcionalmente substituído;

ou o composto



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

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar obesidade.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar resistência à insulina.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar diabetes tipo II.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar atrofia muscular.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar caquexia ou sarcopenia.

7. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₁ é alquila C1-C6 opcionalmente substituída, alquilcicloalquila C4-C10 opcionalmente substituída, heterocicloalquila C4-C5 opcionalmente substituída, arilalquila C7-C10 opcionalmente substituída, cicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída ou heteroarila C3-C6 opcionalmente substituída,

em que cada substituinte opcional é independentemente selecionado a partir de alquila C1-C6, alquenila C2-C6, hidroximetila, metoximetila, benziloxi metila, fenila, cicloalquila C3-C6, CF₃, CHF₂, OH ou halo.

8. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R₁ é ciclohexilalcano C7-C10 opcionalmente substituído, ciclopropilalcano C4-C6 opcionalmente substituído, ciclobutilalcano C5-C6 opcionalmente substituído, alquilbenzeno C7-C10 opcionalmente substituído, 2,2-difluorobutano opcionalmente substituído ou 3,3,3-trifluoropropano opcionalmente substituído,

em que cada substituinte opcional é independentemente selecionado a partir de alquila C1-C6, alquenila C2-C6, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, OH ou halo.

9. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R₁ é substituído e o substituinte é alquila C1-C6, opcionalmente metila.

10. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R₁ é ciclohexiletano substituído com metila ou etilbenzeno substituído com metila.

11. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R₁ é 2,2-difluorobutano substituído com metila ou 3,3,3-trifluoropropano substituído com metila.

12. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R₁ é heterocicloalquila C4-C5, opcionalmente substituída com fenila.

13. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R₁ é pirrolidina substituída com fenila ou piperidina substituída com fenila.

14. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R₇ é arila C6-C10, heteroarila C1-C12, alquila C1-C10, alquenila C2-C10, cicloalquila C3-C10, amino, alcóxi C1-C3 ou halo opcionalmente substituído(a),

em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidrox-substituída, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C1-C6, alcóxi C1-C6, alcóxi C1-C6 halo-substituído, amido, ciano ou halo.

15. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R₇ é ciclopropila,

tiofeno, ou fenila opcionalmente substituída,

em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidroxí-substituída, alquilamina C1-C6 e halo.

16. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R₇ é fenila ou fenila substituída com flúor.

17. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R₂, R₃, R₄, R₅ são independentemente selecionados dentre H e alquila C1-C6.

18. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R₂ e R₃ são H, e R₄ e R₅ são metila.

19. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R₄ e R₅ são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C3-C6 ou heterocicloalquila C3-C6 opcionalmente substituída que inclui o carbono ao qual estão ligados e R₂ e R₃ são independentemente selecionados dentre H e alquila C1-C6.

20. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R₂ e R₃ são H e R₄ e R₅ são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C3-C6 que inclui o carbono ao qual estão ligados.

21. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que R₄ e R₅ são unidos um

ao outro para formar uma cicloalquila C4 ou C5 que inclui o carbono ao qual estão ligados.

22. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que R₆ é H ou alquila C1-C6.

23. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R₂ e R₄ são unidos um ao outro para formar uma cicloalquila C5 que inclui o carbono ao qual estão ligados, e em que R₃ e R₅ e R₆ são independentemente H e alquila C1-C6.

24. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que W é N e X é CR₈, em que R₈ é H ou metila.

25. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que Y é N ou CR₉, em que R₉ é H, alquila C1-C6, NR'R'', C(O)NR'R'', ciano, carboxila, halo, alquilamina C1-C6, alquiléster C3-C6, arila C6-C10 opcionalmente substituída ou heteoarila C2-C6 opcionalmente substituída, em que o um ou mais heteroátomos são selecionados dentre N e O, e um ou mais substituintes opcionais da arila ou heteoarila são selecionados a parti de alquila C1-C6, alquilamina C1-C6, amido e ciano,

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6 opcionalmente substituída com OH, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C1-C7, alquilocicloalquila C4-C7, alquil-heterocicloalquila C3-C7, benzila, fenila e metóxi, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro

para formar um heterociclo C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que o heterociclo é opcionalmente substituído com hidroxila, substituído com oxo, substituído com metila, substituído com CH₂OH ou substituído com acetila.

26. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que Y é N ou CR₉, em que R₉ é selecionado a partir de: fenila opcionalmente substituída com amido, ciano ou metilamina; piridina; oxazol; pirazol; carboxila; C(O)NR'R''; ou NR'R'';

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C3-C7 em que o heteroátomo é N ou O, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma heterocicloalquila C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com CH₂OH ou substituída com acetila.

27. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₁ é selecionado a partir de etilciclohexano opcionalmente substituído, etilbenzeno opcionalmente substituído, 2,2 difluorobutano opcionalmente substituído e 3,3,3-trifluoropropano opcionalmente substituído, em que o substituinte opcional é um ou mais dentre metila, etila, propila, propenila, hidroximetila e metoximetila, ou em que R₁ é pirrolidina substituída com fenila;

R₂ e R₃ são independentemente selecionados dentre H, metila,

R₄ e R₅ são independentemente selecionados dentre H, metila ou são unidos um ao outro para formar cicloalquila ou heterocicloalquila C3-

C6 que inclui o carbono ao qual estão ligados, opcionalmente uma cicloalquila C4 ou C5 que inclui o carbono ao qual estão ligados

R_6 é H ou metila,

R_7 é selecionado a partir de fenila, indazol, tiofeno ou pirazol opcionalmente substituído(a), em que o substituinte opcional é selecionado a partir de alquila C1-C6, alquila C1-C6 hidrox-substituída, cicloalquila C3-C6, heterocicloalquila C1-C6, alcóxi C1-C6, alcóxi C1-C6 halo-substituído, alquilamina C1-C6, amido, ciano ou halo,

W é N ou C

X é CH ou N

Z é C ou NH

Y é N ou CR_9 , em que R_9 é selecionado a partir de: fenila opcionalmente substituída com amido, ciano ou metilamina; piridina; oxazol; pirazol; $C(O)NR'R''$; ou $NR'R''$;

em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H, alquila C1-C6, cicloalquila C3-C7, heterocicloalquila C3-C7 em que o heteroátomo é N ou O, ou em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma heterocicloalquila C2-C7 que inclui o N ao qual estão ligados, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com hidroximetila ou substituída com acetila.

28. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, caracterizado pelo fato de que Y é CR_9 , em que R_9 é $C(O)NR'R''$ e em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar uma pirrolidina, piperidina, piperazina ou morfolina opcionalmente substituída que inclui o N ao qual eles estão ligados, em que a piperidina, pirrolidina, piperazina ou morfolina é opcionalmente substituída com hidroxila, substituída com oxo, substituída com metila, substituída com hidroximetila ou

substituída com acetila.

29. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que Y é CR₉, em que R₉ é C(O)NR'R'' e em que R' e R'' são unidos um ao outro para formar um anel piperazinila.

30. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que W é N e Y é N, de modo que o anel que compreende W, X, Y, Z é um anel pirimidinona substituído.

31. Composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que quando o composto é quiral na posição hidroxila de fórmula (I), o composto é o enantiômero *S*.

32. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o composto é:

(*R*)-5-Bromo-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(3-Ciclopentilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(2-metil-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-*N*-(3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)fenil)acetamida;

(*R*)-3-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzamida;

(*R*)-5-(Furan-2-il)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-4-Cloro-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-4-(Dimetilamino)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenil-4-(prop-1-en-2-il)piridina-2(1*H*)-ona;

(*R*)-Etil 1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato;

(*R,S*)-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-1-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

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

(*R*)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5,6-difenilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(naftalen-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopentano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-(1-Etilciclohexano-1-carbonila)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(Furan-2-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-6-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((1*R*,5*S*)-3-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-5-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-2-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metil-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(isobutilamina)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-2-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona;

(*R*)-4-(2-Cianofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

rac-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(*cis*-2-fenilciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metilciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((*S*)-1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((*R*)-1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)propil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-hidroxipropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carbaldeído;

(*R*)-5-((Dimetilamino)metil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-(((*R*)-1-(4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-1-(4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)etil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-2-fluoropropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-6-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-6-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-9-hidroxi-6-azaspiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-5-(3-(Aminometil)fenil)-1-((1-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona;

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

3-(((*R*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-6-(4-Fluorofenoxi)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-metil-4-metileneciclohexanocarbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Cicloheptil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-(3-Ciclobutil-2,2-dimetilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-(((1*R*,5*S*)-8-hidroxi-3-((*R*)-3-fenilbutanoil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*R*)-4-Hidroxi-2,2-dimetil-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

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

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-*N*-Ciclohexil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(*cis*-2-fenilciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexil-1*H*-pirazole-4-carbonila)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-1-(1-isobutilciclopropana-1-carbonila)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-metil-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*S*)-1-((1-(4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((4-Hidroxi-1-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-3-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-(2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-*N,N*-Dietil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-(3-Ciclohexilbutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-1-((1-(3-Ciclobutilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-1-((1-(2-Etilhexanoil)-4-hidroxi-piperidina-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R,S*)-6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(1-metilciclohexano-1-carbonila)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((1-(3-(4-fluorofenil)propanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R,S*)-3-((1-(3-Ciclopropilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((1-(2,2-Dimetilbutanoil)-4-hidroxipiperidina-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)fenil)acetamida;

(*R*)-5-(4-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((1-(3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-4-(2-metoxifenil)-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-4-(2-Fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1'-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4'-fenil-[2,3'-bipiridin]-6'(1*H*)-ona;

1-((1-(3-Ciclohexilpropanoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*tert*-Butil 4-(1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboniça)piperazina-1-

carboxilato;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-(*p*-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metoxi-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4,5-difenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-[3,3'-bipiridin]-6(1*H*)-ona;

(*R*)-5-(3-(Aminometil)fenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-(*m*-tolil)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirimidin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-*N*-(Ciclopropilmetil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-Benzil-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-2-(1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-il)benzonitrila;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-

metil-6-oxo-*N*,4-difenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-(1-(1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)pent-4-enoil)-4-hidroxi-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-metil-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-6-(1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((1*R*,5*S*)-3-(3-Ciclohexilpropanoil)-8-hidroxi-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carbonitrila;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N*-(2-hidroxi-4-il)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((4-Hidroxi-1-((*R*)-3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-metilpirrolidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-(hidroximetil)piperidine-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexilmetil)butanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

3-((1-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclopropil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridin-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[4,5'-bipiirimidin]-6(1*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(tiofen-3-il)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(oxazol-2-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

3-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(4-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(4-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2,4,4-trimetilpentanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

4-Cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridine-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(dimetilamino)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*S*)-3-(Benziloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-isobutiril-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclopropil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(2-Fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(2-metil-3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1'-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4'-(2-fluorofenil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1'*H*)-ona;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-(tiofen-3-il)-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(3-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Ciclohexil-2-hidroxipropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-(piperidin-1-il)propanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

6-(3-(Aminometil)fenil)-3-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(metoximeti)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-(Aminometil)fenil)-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(4-(hidroximetil)fenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-metil-3-morfolinopropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-2-(Ciclohexilmetil)-4-hidroxibutanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonila)-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

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

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

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

1-((10-Hidroxi-7-((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Ciclopropanocarbonila)-10-hidroxi-7-

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclohexano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Fluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(1-(2,2-Difluoroetil)ciclopropano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Biciclo[2.2.1]heptano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*S*)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-((*R*)-4,4-Difluoro-3-fenilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Etoxipropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*S*)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-(4-Fluorofenil)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-((*R*)-3-fenilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1-metilciclopentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-pirazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-indazol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3-Ciclohexil-1*H*-pirazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(1*H*-indol-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(Biciclo[1.1.1]pentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(5-feniloxazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(5-Ciclopropiloxazol-4-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)acetil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(espiro[2.2]pentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(3-(trifluorometil)ciclopentano-1-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2,4-Dimetilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(1-Benzil-1*H*-pirrol-2-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(2-(Ciclohexiloxi)propanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

3-((1-((*S*)-3-Ciclobutil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;

1-((7-(2-Ciclobutoxiacetil)-10-hidroxi-7-azaspiro [4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(3,3-Difluorociclopentano-1-carbonila)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenilpropanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*S*)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*R*)-3-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*S*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

(*S*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-

carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridina-2(1*H*)-ona;

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

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-9-oxa-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-

dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((2-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-5-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-5-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-((1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-ácido carboxílico;

1-((7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metoxi-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(4,4-Difluoro-2-metilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((7-(4,4-Difluoro-2,2-dimetilbutanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(4-(trifluorometil)tiazol-2-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-((10-Hidroxi-7-(2- (trifluorometil)tiazol-4-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

Etil 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxilato;

1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-ácido carboxílico;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N*-isopropil-*N*-metil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-

hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenil-5-(pirrolidina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*S*)-3-Ciclohexil-2-(metoximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*S*)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((*R*)-3-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

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

azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

(*R*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

(*R*)-1-((10-Hidroxi-7-(4,4,4-trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*R*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

4-(2-Fluorofenil)-1-(((*R*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazina-1-carboniça)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-ciclopropil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-1-((*R*)-3-Ciclobutil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-5-(piperazina-1-carbonila)

piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetil)butanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(morfolina-4-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

1-(((*R*)-10-Hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonila)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;

Etil 1-(((*R*)-7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato;

1-(((*R*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridina-3-ácido carboxílico;

3-((10-Hidroxi-7-((3*R*,4*R*)-3-fenilpiperidina-4-carbonila)-7-

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

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

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

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

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

3-(((*S*)-7-((*R*)-4,4-Difluoro-2-metilpentanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((3*S*,4*R*)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((3*R*,4*S*)-4-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

3-(((*S*)-10-Hidroxi-7-((2*R*,3*R*)-2-fenilpirrolidina-3-carbonila)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona;

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

33. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido dos mesmos para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o composto é: 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona.

34. 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

35. 1-(((*S*)-7-((*R*)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para

tratamento de atrofia muscular.

36. 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratamento de obesidade.

37. 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratamento de resistência à insulina.

38. 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratamento de diabetes tipo II.

39. 1-(((S)-7-((R)-3-Ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenil-5-(piperazina-1-carbonila)piridin-2(1*H*)-ona, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratamento de caquexia ou sarcopenia.

40. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido com definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, para uso em terapia.

41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido com definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, para uso em tratamento de atrofia muscular.

42. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido com definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, para uso em tratamento de obesidade.

43. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido com definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, para uso em tratamento de resistência à insulina.

44. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido com definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, para uso em tratamento de diabetes tipo II.

45. Composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 44, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um diluente, excipiente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

46. 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, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 40 a 45.

47. Método para tratamento de resistência à insulina, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 40 a 45.

48. 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, sal farmaceuticamente

aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 40 a 45.

49. 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, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 40 a 45.

50. Método para reduzir 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, sal farmaceuticamente aceitável, tautômero, estereoisômero ou derivado de *N*-óxido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, ou uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 40 a 45.

51. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de obesidade.

52. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de atrofia muscular.

53. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes tipo II.

54. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de resistência à insulina.

55. Inibidor de USP19, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de câncer.

56. Método para tratamento de câncer, obesidade, resistência à

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.

Fig.1

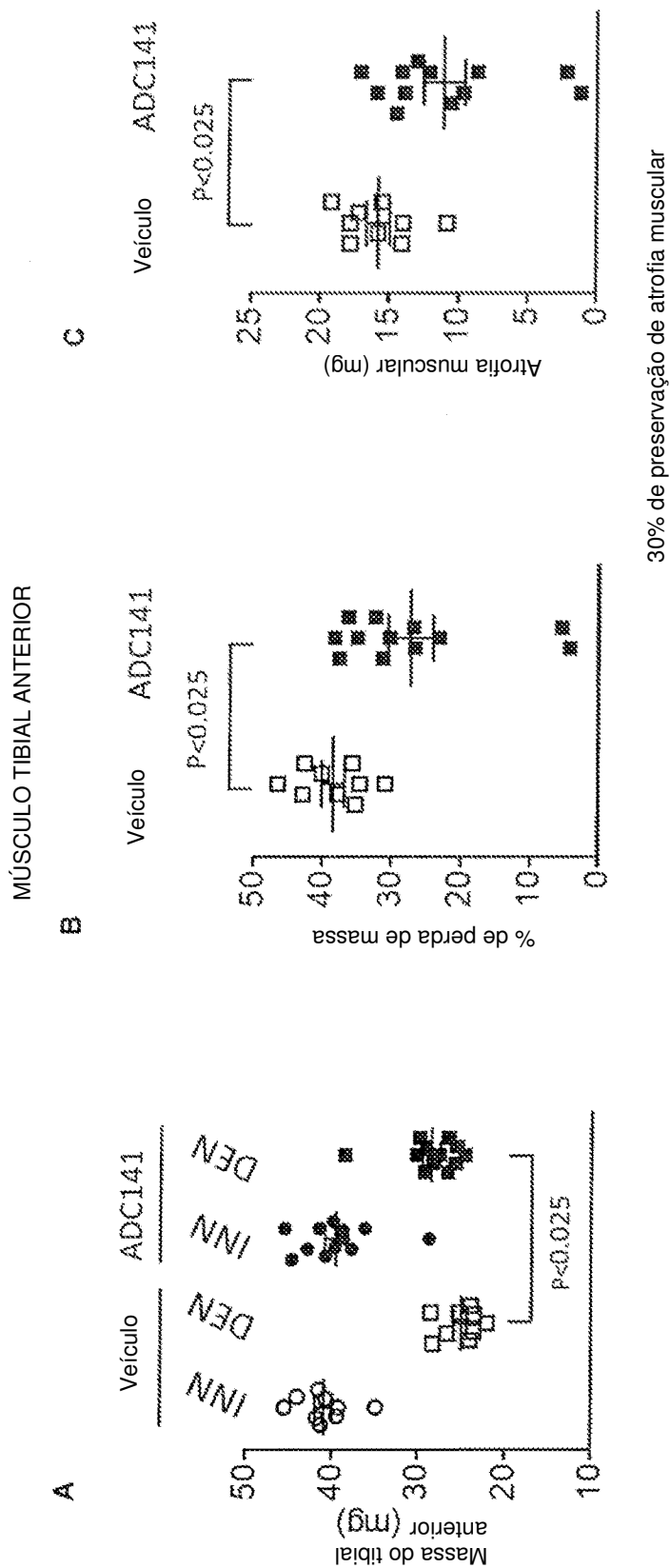


Fig.2

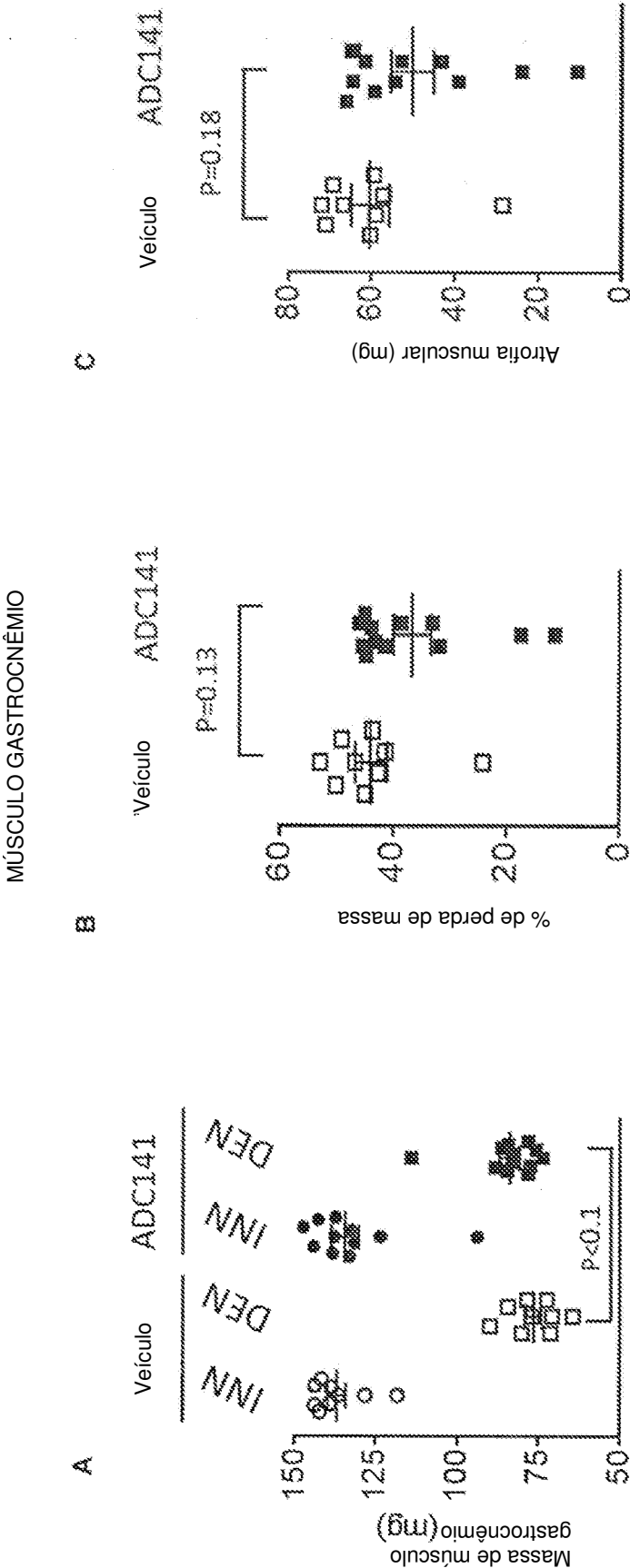


Fig. 3

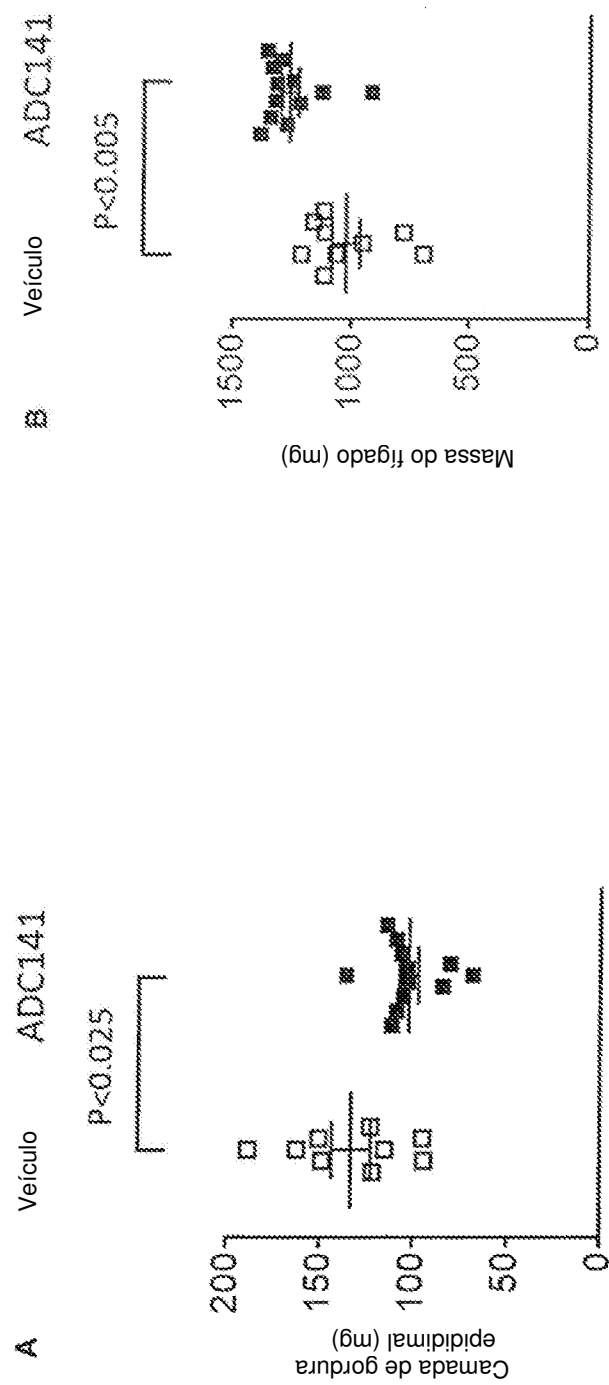


Fig.3(cont)

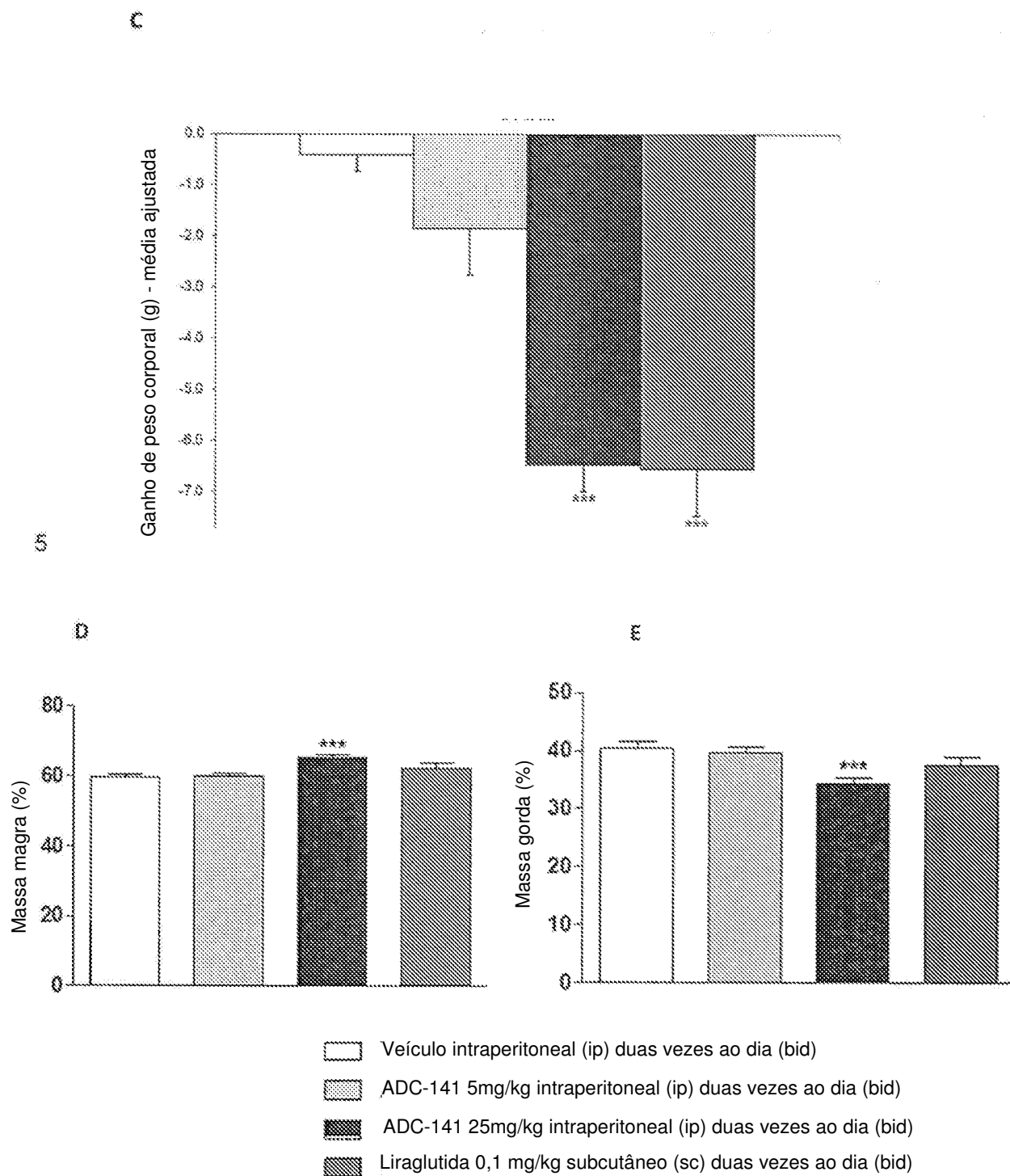


Fig.4

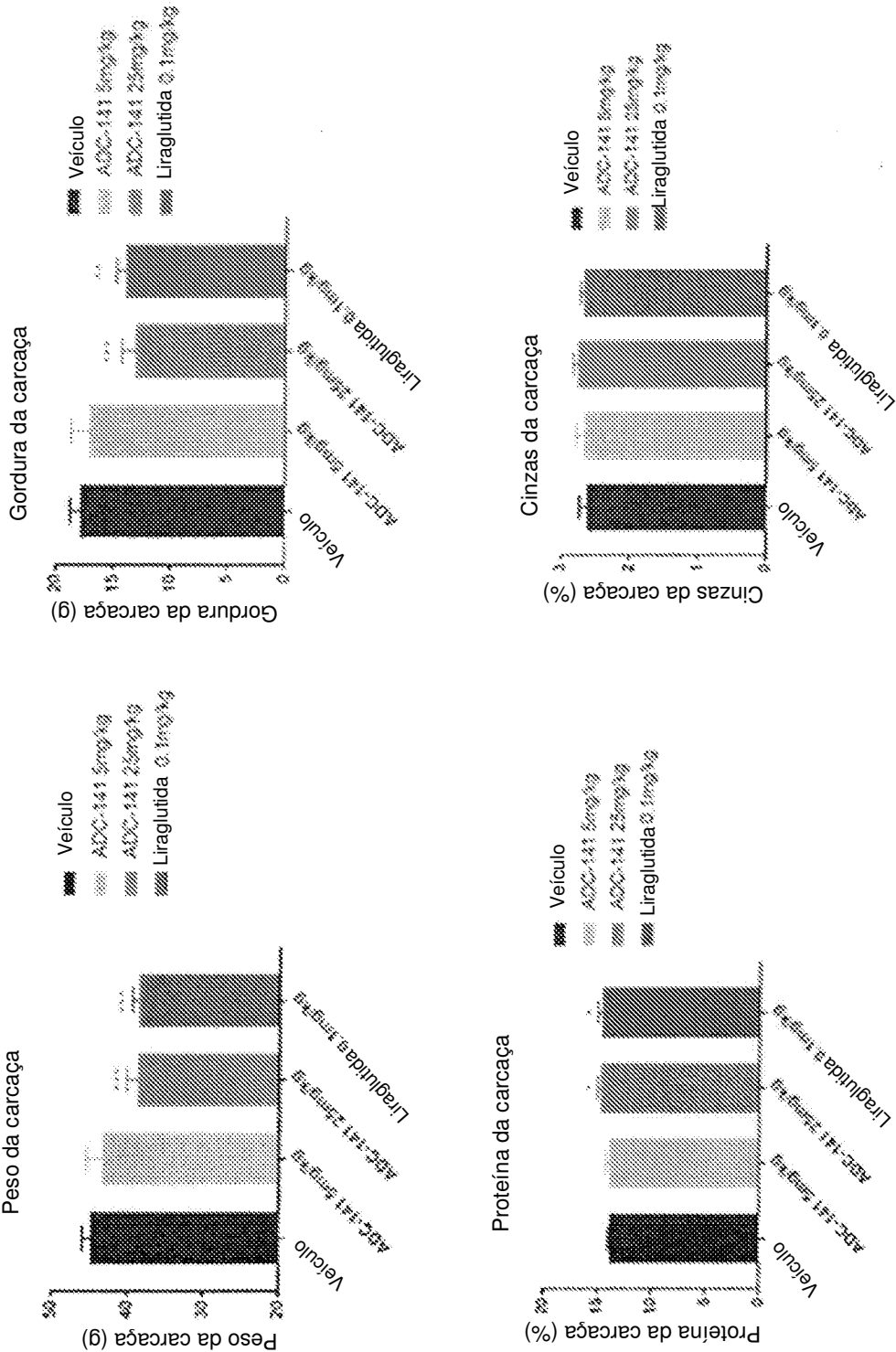


Fig.5

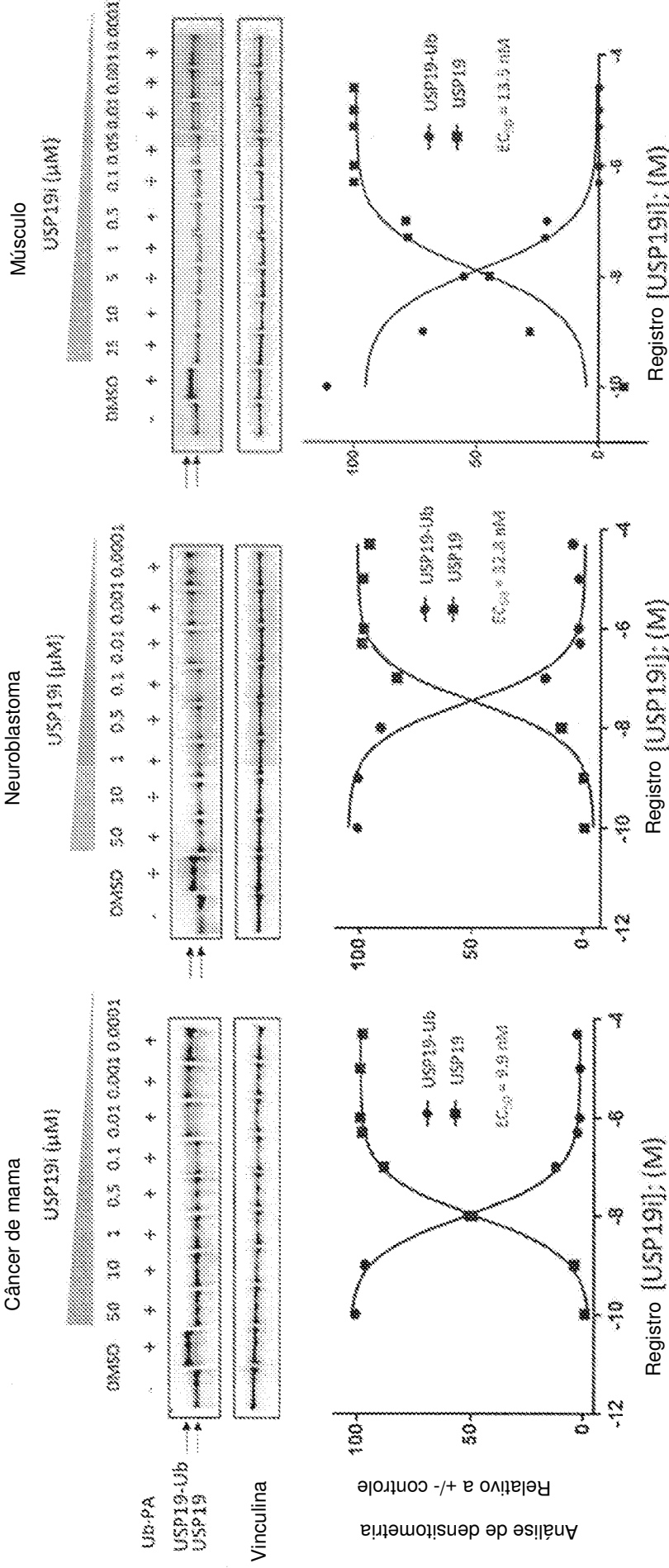
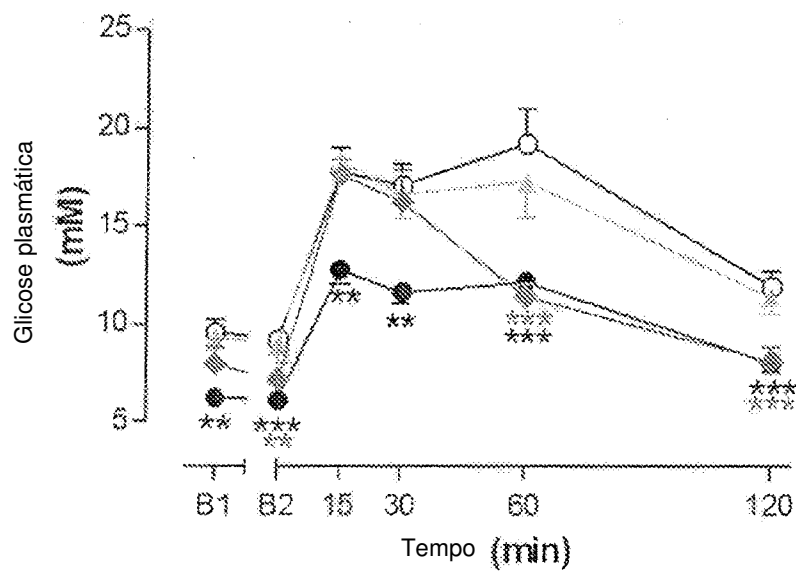
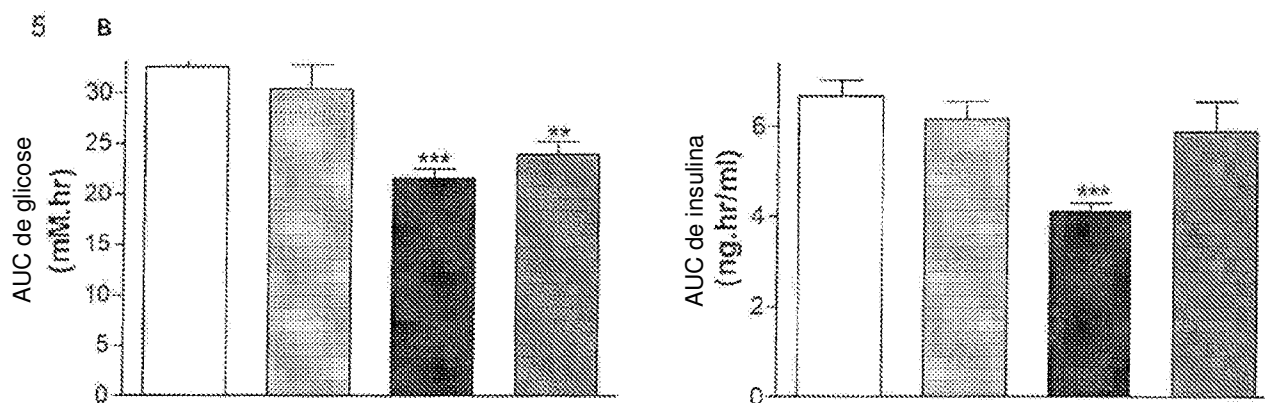


Fig.7

A



B



- Veículo intraperitoneal (ip) duas vezes ao dia (bid)
- ADC-141 5mg/kg intraperitoneal (ip) duas vezes ao dia (bid)
- ADC-141 25mg/kg intraperitoneal (ip) duas vezes ao dia (bid)
- Liraglutida 0,1 mg/kg subcutâneo (sc) duas vezes ao dia (bid)

RESUMO

COMPOSTO, 1-(((S)-7-((R)-3-CICLOHEXIL-2-METILPROPANOIL)-10-HIDROXI-7-AZASPIRO[4.5]DECAN-10-IL)METIL)-4-FENIL-5-(PIPERAZINA-1-CARBONILA)PIRIDIN-2(1H)-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DE RESISTÊNCIA À INSULINA, DE DIABETES TIPO II, DE ATROFIA MUSCULAR, DE CÂNCER E PARA REDUZIR PERDA DE MASSA MUSCULAR, 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.