

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 934 958**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2019** **PCT/GB2019/050271**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019** **WO19150119**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2019** **E 19704415 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022** **EP 3746432**

54 Título: **Derivados de 4-hidroxipiperidina y su uso como inhibidores de la proteasa 19 específica de ubiquitina (USP19)**

30 Prioridad:

31.01.2018 GB 201801562

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2023

73 Titular/es:

ALMAC DISCOVERY LIMITED (100.0%)
Almac House 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD, GB

72 Inventor/es:

ROUNTREE, JAMES SAMUEL SHANE;
WHITEHEAD, STEVEN KRISTOPHER;
TREDER, ADAM PIOTR;
PROCTOR, LAUREN EMMA;
SHEPHERD, STEVEN DAVID;
BURKAMP, FRANK;
COSTA, JOANA RITA CASTRO;
O'DOWD, COLIN y
HARRISON, TIMOTHY

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 934 958 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-hidroxipiperidina y su uso como inhibidores de la proteasa 19 específica de ubiquitina (USP19)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de proteasa la 19 específica de ubiquitina (USP19) y los métodos para su uso.

10 **Antecedentes**

En la última década, la ubiquitinación de proteínas se ha convertido en una importante modificación postraduccional que interviene en numerosos procesos celulares, entre los que se incluyen, la proteólisis, la expresión génica, la reparación del ADN, la respuesta inmunitaria, el metabolismo o la regulación del ciclo celular. La desregulación del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS, siglas del inglés *Ubiquitin Proteasome System*) también se ha implicado en la patogenia de múltiples enfermedades humanas que incluyen, entre otras, cáncer (Hoeller D. et al., Nat. Rev. Cancer (2006), 6, 776-788), infección vírica (Gao et al., Can. J. Physiol., Pharmacol. (2006), 84, 5-14), trastornos metabólicos o neurodegenerativos (Loosdregt J. et al., Immunity (2013), 39, 259-271; Rubinsztein D., et al., Nature (2006), 443, 780-786), así como afecciones médicas relacionadas con la inmunidad y la inflamación (Wang J. et al., J. Cell Immunol. (2006), 3, 255-261; Corn J. et al., Nat. Estructura. & Mol. Biol. (2014), 21, 297-300; Nicholson B. et al., Cell Biochem. Biophys. (2011), 60, 61-68).

La aprobación y el éxito clínico de los inhibidores del proteasoma Velcade® (bortezomib) o Kyprolis® (carfilzomib) para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) y el mieloma múltiple (MM), han validado al SUP como una diana del cáncer susceptible de intervención farmacológica. Sin embargo, aunque son eficaces, su utilidad clínica se ha visto muy limitada debido a su escasa selectividad y a problemas de toxicidad aguda. Al inhibir el proteosoma 26S, los inhibidores actuales del proteasoma alteran indiscriminadamente la proteólisis tanto en las células cancerosas como en las normales y se caracterizan por un índice terapéutico bajo. Para eludir este problema, un enfoque alternativo prometedor puede ser dirigirse al UPS hacia arriba del proteasoma. Interferir con la maquinaria de conjugación/desconjugación de la ubiquitina (Ub), por ejemplo, a nivel de las proteasas específicas de ubiquitina (USP, siglas del inglés *Ubiquitin Specific Proteases*), permitiría el desarrollo de terapias mejoradas con mayor especificidad y perfiles de toxicidad reducidos.

Las USP son la subfamilia más grande de la familia de enzimas desubiquitinantes (DUB) con más de 60 miembros de la familia informados hasta la fecha (Komander D. et al., Nat. Rev. Mol. (2009), 10, 550-563; Clague M. et al., Physiol. Rev. (2013), 93, 1289-1315). Las USP suelen ser cisteína proteasas que catalizan la eliminación de Ub de sustratos diana específicos, impidiendo así su degradación inducida por el proteasoma, o regulando su activación y/o localización subcelular (Colland F. et al., Biochimie (2008), 90, 270-283; Nicholson B. et al., Cell Biochem. Biophys. (2011), 60, 61-68). Ahora está bien establecido que las USP regulan la estabilidad y la activación de numerosas proteínas implicadas en la patogenia de enfermedades humanas, incluidos tanto oncogenes como supresores de tumores. Como tales, las USP representan una clase diana emergente y atractiva para la intervención farmacológica.

Entre todas las USP, USP19 es un miembro importante debido a su asociación con diversas vías importantes con implicaciones en afecciones patológicas que incluyen, sin limitación, cáncer, neurodegeneración y enfermedades degenerativas así como una respuesta inmunitaria antivírica. USP19 se expresa como múltiples isoformas cuya longitud varía de 71,09 kDa (isoforma 2) a 156,03 kDa (isoforma 5) teniendo la secuencia canónica (isoforma 1) un tamaño de 145,65 kDa (uniprot.org). La localización celular de USP19 puede ser citosólica o estar unida al retículo endoplásmico (Lee J. et al., J. Biol. Chem. (2014), 289, 3510-3507; Lee J. et al., Nat. Cell Biol. (2016), 18, 765-776). Localizado en el retículo endoplásmico, USP19 es un componente clave de la vía de degradación asociada al retículo endoplásmico (ERAD, siglas del inglés *endoplasmic reticulum-associated degradation*) (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). En concreto, USP19 participa en las últimas etapas de la maquinaria de control de calidad de proteínas que rescata sustratos de ERAD que se han retrotranslocado al citosol. También se ha demostrado que USP19 regula la estabilidad de las ligasas E3 MARCH6 y HRD1 (Nakamura N. et al., Exp. Cell Res. (2014), 328, 207-216; Harada K. et al., Int. J. Mol. Sci. (2016), 17, E1829). Además, USP19 se ha implicado recientemente en la estabilización de sustratos proteicos múltiples y potencialmente importantes. Por ejemplo, USP19 interacciona con las proteínas SIAH para rescatar a la HIF1 α (subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia) de la degradación en condiciones hipóxicas (Altun M. et al., J. Biol. Chem. (2012), 287, 1962-1969; Velasco K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (2013), 433, 390-395). USP19 también estabiliza la ubiquitina ligasa KPC1 que está implicada en la regulación del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p27^{Kip1} (Lu Y. et al., Mol. Cell Biol. (2009), 29, 547-558). La desactivación de USP19 mediante iARN (interferencia por ARN) conduce a la acumulación de p27^{Kip1} y a la inhibición de la proliferación celular (Lu L. et al., PLoS ONE (2011), 6, e15936). También se descubrió que USP19 interacciona con los inhibidores de la apoptosis (IAP), incluidos c-IAP1 y c-IAP2 (Mei Y. et al., J. Biol. Chem. (2011), 286, 35380-35387). La atenuación génica de USP19 disminuye los niveles totales de estos c-IAP, mientras que la sobreexpresión aumenta los niveles de BIRC2/cIAP1 y BIRC3/cIAP2. La atenuación génica de USP19 también mejora la activación de la caspasa inducida por TNF α y la apoptosis de manera dependiente de BIRC2/c-IAP1 y BIRC3/c-IAP2. Además de cierta participación directa

- en la regulación de la respuesta a la hipoxia y el estrés del RE, USP19 también se ha implicado recientemente como un regulador positivo de la autofagia y un regulador negativo de la señalización del interferón (IFN, respuesta inmunitaria antivírica) de tipo I, al desubiquitinar la proteína Beclin-1. Se descubrió que USP19 estabiliza Beclin-1 a nivel postraduccion al eliminar las cadenas de ubiquitina ligadas a K11 de Beclin-1 en Lisina 437 (Jin S. et al., EMBO J. (2016), 35, 866-880). USP19 regula negativamente la vía de señalización de IFN de tipo I, bloqueando la interacción RIG-I-MAVS de manera dependiente de Beclin-1. El agotamiento de USP19 o Beclin-1 inhibe el flujo autofágico y promueve la señalización de IFN de tipo I, así como la inmunidad antivírica celular (Jin S. et al., EMBO J. (2016), 35, 866-880; Cui J. et al., Autophagy (2016), 12, 1210-1211). Hallazgos recientes también indican que USP19 puede afectar negativamente en la señalización de IFN de tipo I antivírica celular al regular el sustrato TRAF3 (Gu Z. et al., Future Microbiol. (2017), 12, 767-779). USP19 también se ha implicado recientemente en la vía de señalización de Wnt a través de la estabilización del receptor LRP6 (Perrody E. et al., eLife (2016), 5, e19083) y en los procesos de reparación del ADN, más particularmente la estabilidad e integridad cromosómica, regulando las proteínas HDAC1 y HDAC2 (Wu M. et al., Oncotarget (2017), 8, 2197-2208).
- Además de con cáncer y afecciones asociadas, USP19 se ha relacionado en estudios de desactivación de genes con síndromes de desgaste muscular y otros trastornos de atrofia del 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). Se sabe que el desgaste muscular asociado a afecciones tales como caquexia, afecta a la calidad de vida y la respuesta a la terapia, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. El desgaste muscular también está asociado a otras dolencias graves como el VIH/SIDA, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Wiles B. et al., Mol. Biol. Cell (2015), 26, 913-923). El desgaste muscular también es una característica destacada del envejecimiento.
- Más allá de las afecciones patológicas anteriores, USP19 también puede tener implicaciones en la patogenia de enfermedades degenerativas que incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson y otros trastornos de transmisión similares a los priones al regular sustratos importantes como la α -sinucleína o las proteínas que contienen poliglutamina, Ataxina 3, Huntington (He W. et al., PLoS ONE (2016), 11, e0147515; Bieri G. et al., Neurobiol Dis. (2018), 109B, 219-225). Se ha demostrado que la regulación de la coronina 2A (CORO2A) a través de la actividad de USP19 afecta a la actividad de represión transcripcional del receptor de ácido retinoico (RAR), lo que sugiere que USP19 también puede participar en la regulación de la adipogénesis mediada por RAR (Lim K. et al., Oncotarget (2016), 7, 34759-34772).
- Las conexiones establecidas y cada vez mayores entre USP19 y numerosas proteínas implicadas en patologías humanas, indican que los inhibidores de molécula pequeña de USP19 pueden tener amplias aplicaciones terapéuticas beneficiosas para la salud humana. Sin embargo, hasta donde se sabe, no se han comunicado inhibidores dirigidos a USP19 y, por lo tanto, la identificación de dichos inhibidores con potencial farmacológico sigue siendo de gran importancia y prioridad.
- El documento WO2017/212012 se refiere a derivados de piperidinilo destinados a su uso como inhibidores de USP7.
- El documento WO2017/212010 se refiere a derivados de piperidinilo sustituidos con (hetero)arilo destinados a su uso como inhibidores de USP7.
- Gavory, G. et al., (2017) "Discovery and characterization of highly potent and selective allosteric USP7 inhibitors", Nat. Chem. Biol. 14(2), 118-125, DOI:10.1038/nchembio.2528 describe las estructuras de cocrystal altamente potentes, inhibidoras selectivas de USP7 de una enzima DUB humana complejada con inhibidores de molécula pequeña y líneas celulares cancerosas hipersensibles a la inhibición de USP7.
- Turnbull A. P., et al., (2017) "Molecular basis of USP7 inhibition by selective small-molecule inhibitors", Nature 550(7677), 481-486, DOI:10.1038/nature24451 describe dos compuestos que inhiben USP7 con elevada afinidad y especificidad *in vitro* y en células humanas y las estructuras de cocrystal de los mismos.
- El documento WO2016/126935 se refiere a isotiazolopirimidinonas, pirazolopirimidinonas y pirrolopirimidinonas como inhibidores de proteasa 7 específicos de ubiquitina.
- El documento WO2016/126929 se refiere a tienopirimidinonas como inhibidores de proteasa 7 específicos de ubiquitina.
- El documento WO2016/126926 se refiere a quinazolinonas y azaquinazolinonas como inhibidores de proteasa 7 específicos de ubiquitina.
- El documento US2016/0185786 se refiere a pirrolotriazinonas e imidazotriazinonas como inhibidores de proteasa 7 específicos de ubiquitina.
- El documento US2016/0185785 se refiere a pirrolo y pirazolopirimidinas como inhibidores de proteasa 7 específicos de

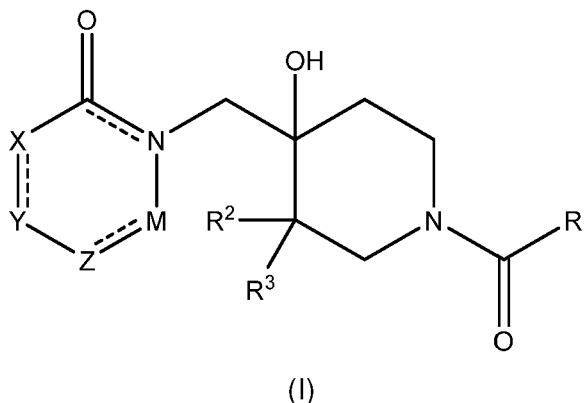
ubiquitina.

El documento EP2565186 se refiere a dihidroquinazolinonas como inhibidores selectivos y reversibles de proteasa 7
específicos de ubiquitina.

El documento WO98/03507 se refiere a compuestos de pirazolopiridina y a los usos farmacéuticos pretendidos de los
mismos.

Sumario de la invención

En un primer aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

R¹ es NR^aR^b o NR^aCH₂R^b, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, CF₃,
ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido,
ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridinilo
opcionalmente sustituido, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente sustituido, tiazol y
tiofeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halo, metilo, ciclopropilo y
CN,

opcionalmente en donde R¹ es NR^aCH₂R^b y el grupo metileno está sustituido con CF₃;
o

en donde R¹ es NR^aR^b y R^a y R^b juntos forman un heterociclo C3-C9 opcionalmente sustituido junto con el N al cual
están unidos;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, y alquilo C1-C6, o juntos forman un cicloalquilo C3-C6 o
heterocicloalquilo C3-C6 con el carbono al cual están unidos;

en donde X es CR^{4a},
en donde R^{4a} se selecciona entre H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y halo;

Y es CR⁵,
en donde R⁵ se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente
sustituido, arilo C5-C8 opcionalmente sustituido, arilalquilo C6-C9 opcionalmente sustituido, heteroarilo C3-C8
opcionalmente sustituido, CH₂OH, NR'R', NS(O)R'R'', SO₂R', C(O)R', COR', C(O)OR', C(O)NR'R'', OR', en donde
R' y R'' se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9 y heteroarilo
C3-C8,

Z es N o CR⁷,
en donde R⁷ se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6,
heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C8, CN, C(O)OR^c,
CONR^cR^d, NR^cR^d, NS(O)R^cR^d, S(O)(R^c)NR^d, SOR^c, SO₂R^c y SR^c, en donde R^c y R^d son independientemente H,
alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, COOH o COCH₃ o R^c y R^d
juntos forman un heterociclo C3-C7 opcionalmente sustituido junto con el heteroátomo al cual están unidos;

M es CH o C-CH₃;
y

el anillo que incluye X, Y y Z es aromático;

o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un segundo aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según el primer aspecto o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 USP19 se ha asociado con diferentes enfermedades y afecciones que incluyen (pero no se limitan a) cáncer y afecciones neoplásicas. La inactivación de USP19 mediante ARNi conduce a la acumulación de p27^{Kip1} y la inhibición de la proliferación celular (Lu Y. *et al.*, PLoS ONE (2011), 6, e15936). También se ha descubierto que USP19 interactúa con los inhibidores de la (IAP) que incluyen c-IAP1 y c-IAP2 (Mei Y. *et al.*, J. Biol. Chem. (2011), 286, 35380-35387). La inactivación de USP19 disminuye los niveles totales de estos c-IAP, mientras que la sobreexpresión aumenta los niveles tanto de BIRC2/cIAP1 como de BIRC3/cIAP2. La inactivación de USP19 también potencia la activación de caspasa inducida por TNF α y la apoptosis de una manera dependiente de BIRC2/c-IAP1 y BIRC3/c-IAP2. También se ha implicado USP19 recientemente en la ruta de señalización Wnt al estabilizar el correceptor LRP6 (Perrody E. *et al.*, eLife (2016), 5, e19083) y en los procesos de reparación del ADN, más en particular la estabilidad e integridad cromosómica, al regular las proteínas HDAC1 y HDAC2 (Wu M. *et al.*, Oncotarget (2017), 8, 2197-2208).

20 Los estudios *in vivo* también han demostrado que los ratones que carecen del gen USP19 (ratones USP19 KO) exhibieron una disminución en la masa grasa cuando se alimentaron con una dieta rica en grasas (Coyne E. *et al.*, Diabetologia (2019), 62, 136-146). Los ratones USP19 KO también exhibieron mayor tolerancia a la glucosa y mayor sensibilidad a la insulina cuando se alimentaron con una dieta rica en grasas.

25 USP19 está implicado también en la atrofia muscular, síndromes de desgaste muscular y otros trastornos de atrofia del 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). Esto está apoyado por ejemplo, por estudios que demuestran que el silenciamiento de USP19 induce la expresión de las proteínas miofibrilares y la miogénesis promovida (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).

35 Los estudios de inactivación han demostrado que los ratones que carecen del gen USP19 eran resistentes al desgaste muscular en respuesta tanto a glucocorticosteroides, una causa sistémica común de la atrofia muscular, como en respuesta a denervación, un modelo de atrofia por falta de uso (Bedard N. *et al.*, FASEB J. (2015), 29, 3889-3898).

40 Los compuestos según la invención son capaces de inhibir de forma selectiva la actividad de USP19. Por lo tanto, los compuestos de la invención son adecuados para su uso en métodos de tratamiento. Las indicaciones adecuadas para el tratamiento con los compuestos de la invención incluyen: el tratamiento y la prevención de cáncer y afecciones neoplásicas; afecciones inmunológicas e inflamatorias, por ejemplo, al promover la respuesta inmunológica antivírica; tratamiento y prevención de la atrofia muscular, por ejemplo caquexia y sarcopenia; tratamiento y prevención de la obesidad; tratamiento y prevención de la resistencia a la insulina, por ejemplo diabetes; tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas que incluyen la enfermedad de Parkinson y otros trastornos basados en priones.

45 Por lo tanto, en un aspecto más, se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto, para su uso en terapia.

50 En un aspecto más, se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso para tratar o prevenir el cáncer. En algunas realizaciones preferidas el cáncer a tratar es cáncer de mama o neuroblastoma.

55 En un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar o prevenir la atrofia muscular, opcionalmente caquexia o sarcopenia.

En un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar o prevenir la obesidad.

60 En un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar o prevenir la resistencia a la insulina.

En un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar o prevenir la diabetes tipo II.

65 En un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el

segundo aspecto para su uso en un método para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos se pueden usar como terapia única o como terapia combinada con radiación y/u otros agentes terapéuticos.

Los compuestos de la invención se definen en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones preferidas de los compuestos aparecen a lo largo de la memoria descriptiva y en particular en los ejemplos. De manera particular se prefieren aquellos compuestos mencionados que tienen mayor actividad cuando se ensayan. Se prefieren los compuestos que tienen mayor actividad a aquellos que tienen menor actividad.

Cada aspecto o realización como se define en el presente documento se puede combinar con cualquier otro aspecto o realización a menos que se indique claramente lo contrario. En particular cualquier característica que se indica que se prefiere o que es ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características que se indica que se prefiere o es ventajosa.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados que entienden normalmente los expertos habituales en la materia. El significado y alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en el presente documento tienen precedencia sobre cualquier diccionario o definición extrínseca.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados:

La expresión "grupo alquilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que habitualmente contiene de 1 a 15 átomos de carbono, tales como de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo "alquilo C_n" se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₁₀ contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. La unión al grupo alquilo se produce a través de un átomo de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo (ramificado o no ramificado), hexilo (ramificado o no ramificado), heptilo (ramificado o no ramificado), octilo (ramificado o no ramificado), nonilo (ramificado o no ramificado) y decilo (ramificado o no ramificado).

La expresión "grupo alqueno" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más dobles enlaces y habitualmente de 2 a 15 átomos de carbono; tal como de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, pentenilo y hexenilo.

La expresión "grupo alquino" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más triples enlaces y habitualmente de 2 a 15 átomos de carbono; tal como de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 1-propinilo, 3-propinilo, 1-butinilo, 3-butinilo y 4-butinilo.

La expresión "grupo heteroalquilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que habitualmente contiene de 1 a 15 átomos, tal como de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo (es decir oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo los átomos restantes átomos de carbono. Un grupo "heteroalquilo C_n" se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C₁-C₁₀ contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. La unión al grupo alquilo se produce a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

La expresión "grupo heteroalqueno" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y habitualmente de 2 a 15 átomos; tal como de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo (es decir oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo los átomos restantes átomos de carbono. Un grupo "heteroalqueno C_n" se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. Por ejemplo, un grupo heteroalqueno C₂-C₁₀ contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. La unión al grupo heteroalqueno se produce a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

La expresión "grupo heteroalquino" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y habitualmente de 2 a 15 átomos de carbono; tal como de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos es un heteroátomo (es decir oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo los átomos restantes átomos de carbono. Un grupo

"heteroalquinilo C_n " se refiere a un grupo alifático que contiene n átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. Por ejemplo, un grupo heteroalquinilo C_2 - C_{10} contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos, por ejemplo un heteroátomo. La unión al grupo heteroalquinilo se produce a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

La expresión "grupo carbociclilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo cíclico saturado (es decir "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir "cicloalquenilo") o completamente insaturado (es decir "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos juntos para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser una estructura anular de un único anillo (monocíclica) o policíclica.

Un carbociclilo puede ser una estructura anular sencilla, que habitualmente contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, más habitualmente de 3 a 7 átomos en el anillo y más habitualmente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de dichos carbociclos de anillo único incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. Como alternativa, un carbociclilo puede ser policíclico (es decir, puede contener más de un anillo). Los ejemplos de carbociclos policíclicos incluyen carbociclos puenteados, condensados y espirocíclicos. En un carbociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un carbociclilo espirocíclico es espiropentanilo. En un carbociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. Los ejemplos de carbociclos puenteados incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo y adamantanilo. En un sistema carbociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden estar condensados juntos, tal como dos anillos que comparten un enlace común. Los ejemplos de carbociclos de dos o tres anillos condensados incluyen naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antracenilo, fenantrenilo y decalinilo.

La expresión "grupo cicloalquilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un único anillo de carbono, que habitualmente contiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo y más habitualmente, de 3 a 6 átomos en el anillo. Se entiende que la unión a un grupo cicloalquilo es a través de un átomo del anillo del grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilos de anillo único incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser policíclico o contener más de un anillo. Los cicloalquilos policíclicos incluyen cicloalquilos puenteados, condensados y espirocíclicos.

El término "alquilcicloalquilo" se refiere a un sustituyente cicloalquilo unido mediante una cadena de alquilo. Los ejemplos de un sustituyente alquilcicloalquilo incluyen ciclohexiletano, donde el ciclohexano está unido mediante un enlazador de etano. Otros ejemplos incluyen ciclopropiletano, ciclobutiletano, ciclopentiletano, cicloheptiletano, ciclohexilmetano. En un alquilcicloalquilo " C_n ", C_n incluye los átomos de carbono en la cadena alquilo y en el anillo cicloalquilo. Por ejemplo, ciclohexiletano es un alquilcicloalquilo C_8 .

La expresión "grupo arilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un carbociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente de 5 a 8, de 5 a 7, opcionalmente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Un grupo "arilo C_n " se refiere a un grupo aromático que contiene n átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo arilo C_6 - C_{10} contiene 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. La unión al grupo arilo se produce a través de un átomo de carbono. Un grupo arilo puede ser monocíclico o policíclico (es decir puede contener más de un anillo). En el caso de anillos aromáticos policíclicos, solamente se necesita que un anillo en el sistema policíclico esté insaturado mientras que el resto de anillo o anillos puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado. La unión al grupo arilo se produce a través de un átomo de carbono contenido en el anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, acridinilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un sustituyente arilo unido mediante una cadena alquilo. Los ejemplos de un sustituyente arilalquilo incluyen bencilo y feniletano/etilbenceno, donde la cadena etano une un grupo fenilo al punto de unión. En un arilalquilo " C_n ", C_n incluye los átomos de carbono en la cadena alquilo y el grupo arilo. Por ejemplo, etilbenceno es un arilalquilo C_8 .

La expresión "grupo heterociclilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir "heterocicloalquenilo") o completamente insaturada (es decir "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo, en donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir oxígeno, nitrógeno o azufre), siendo el resto de átomos en el anillo átomos de carbono. Un grupo heterociclilo puede, por ejemplo, contener uno, dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos. La unión al grupo heterociclilo se puede producir a través de un átomo de carbono y/o uno o más heteroátomos que están contenidos en el anillo. Un heterociclilo puede ser una estructura anular de un único anillo (monocíclica) o policíclica.

Un grupo heterociclilo puede ser un único anillo, el cual habitualmente contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, más habitualmente de 3 a 6 átomos en el anillo e incluso más habitualmente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterociclos de anillo único incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo,

isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (que incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furazanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatolilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (que incluye piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (que incluye 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo)), oxazinilo (que incluye 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo)), oxadiazinilo (que incluye 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo)), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

Como alternativa, un grupo heterociclilo puede ser policíclico (es decir puede contener más de un anillo). Los ejemplos de grupos heterociclilo policíclicos incluyen grupos heterociclilo puenteados, condensados y espirocíclicos. En un grupo heterociclilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. En un grupo heterociclilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes comunes. En un grupo heterociclilo de anillo condensado, dos o más anillos pueden estar condensados juntos, tal como dos anillos que comparten un enlace común. Los ejemplos de grupos heterociclilo de anillo condensado que contienen dos o tres anillos incluyen indolizínico, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínico, purínico, naftiridinilo, piridopiridinilo (que incluye pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo o pirido[4,3-*b*]-piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de grupos heterociclilo de anillo condensado incluyen grupos heterociclilo benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisoindolilo), indolenínico (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzopirazolilo), benzazinilo (que incluye quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (que incluye cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (que incluye cromanilo o isocromanilo) y benzoisoxazinilo (que incluye 1,2-benzoisoxazinilo o 1,4-benzoisoxazinilo).

La expresión "grupo heterocicloalquilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un heterociclilo saturado. Un grupo "heterocicloalquilo C_n" se refiere a un grupo alifático cíclico que contiene *n* átomos de carbono además de al menos un heteroátomo, por ejemplo nitrógeno. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo C₁-C₁₀ contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono en el anillo además de al menos un heteroátomo. La unión al grupo heterocicloalquilo se produce a través de un átomo de carbono o uno de al menos un heteroátomo.

El término "alquilheterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente heterocicloalquilo unido mediante una cadena alquilo. En un alquilheterocicloalquilo "C_n", C_n incluye los átomos de carbono en la cadena alquilo y en el anillo heterocicloalquilo. Por ejemplo, etilpiperidina es un alquilheterocicloalquilo C₇.

La expresión "grupo heteroarilo" (sola o junto con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un grupo "heteroarilo C_n" se refiere a un grupo aromático que contiene *n* átomos de carbono y al menos un heteroátomo. Por ejemplo, un grupo arilo C₂-C₁₀ contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono además de al menos un heteroátomo. La unión de un grupo heteroarilo se produce a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen anillos de 6 miembros tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; anillos de 5 miembros tales como imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo policíclicos pueden ser 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos incluyen grupos de anillos condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo y purínico; un grupo de anillos condensados de 6/6 miembros tales como benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo. En el caso de grupos heteroarilo policíclicos, solamente se necesita que un anillo en el sistema policíclico esté insaturado mientras que el resto de anillo o anillos puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado.

Un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno es un grupo heteroarilo en el que al menos uno del uno o más heteroátomos en el anillo es nitrógeno.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un sustituyente heteroarilo unido mediante una cadena alquilo. Los ejemplos de un sustituyente heteroarilalquilo incluyen etilpiridina, donde la cadena etano une un grupo piridina al punto de unión.

La expresión "grupo amino" se refiere al grupo -NR_mR_n. El grupo amino puede estar opcionalmente sustituido. En un grupo amino no sustituido, R' y R" son hidrógeno. En un grupo amino sustituido, cada R_m y R_n puede ser independientemente, pero no se limita a, hidrógeno, un alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, alcoxi, sulfonilo, alquenilo, alcanolilo, arilo, arilalquilo o un grupo heteroarilo, con la condición de que R_m y R_n no son ambos hidrógeno. En un grupo amino sustituido R_m y R_n pueden ciclar para formar un grupo amino cíclico, por ejemplo, un grupo pirrolidina o un grupo piperidina. Dicho grupo amino cíclico puede incorporar otros heteroátomos, por ejemplo para formar un grupo piperazina o morfolina. Dicho grupo amino cíclico puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo oxo.

El término grupo "aminoalquilo" se refiere al grupo -RNR_mR_n, en donde R es una cadena alquilo como se ha definido anteriormente y NR_mR_n es un grupo amino opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente. Grupo "aminoalquilo C_n" se refiere a un grupo que contiene *n* átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo aminoalquilo C₁-C₁₀ contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Cuando el grupo amino del grupo aminoalquilo es un grupo

amino sustituido, el número de átomos de carbono incluye cualquier átomo de carbono en los grupos sustituyentes. La unión al grupo aminoalquilo se produce a través de un átomo de carbono del grupo alquilo R. Los ejemplos de sustituyentes aminoalquilo incluyen metilamina, etilamina, metilaminometilo, dimetilaminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo, metilpirrolidina y etilpirrolidina

La expresión "grupo amido" se refiere al grupo $-C(=O)-NR-$. La unión puede ser mediante el átomo de carbono o nitrógeno. Por ejemplo, el grupo amido puede estar unido como sustituyente solamente a través del átomo de carbono, en cuyo caso el átomo de nitrógeno tiene dos grupos R unidos ($-C(=O)-NR_2$). El grupo amido puede estar unido solamente a través del átomo de nitrógeno, en cuyo caso el átomo de carbono tiene un grupo R unido ($-NR-C(=O)R$).

El término sulfoximina se refiere a sustituyentes de sulfoximina que están unidos por S o unidos por N, es decir, la unión puede ser a través del átomo de azufre o de nitrógeno. Por ejemplo, el grupo sulfoximina puede estar unido como sustituyente a través del átomo de azufre, en cuyo caso el azufre tiene un grupo R individual además del grupo oxo y el átomo de nitrógeno unido a azufre tiene un grupo R unido, es decir, el grupo es $-S(O)(R)NR'$. A modo de otro ejemplo, el grupo sulfoximina puede estar unido como un sustituyente a través del átomo de nitrógeno, en cuyo caso el átomo de azufre tiene dos grupos R unidos además del grupo oxo, es decir, el grupo es $-NS(O)RR'$. En los grupos sulfoximina sin sustituir, cada uno de R y R' son H. Como alternativa, el grupo sulfoximina puede estar sustituido en uno o ambos de R y R', por ejemplo para formar una dimetil sulfoximina, donde ambos R y R' son metilo.

El término "éter" se refiere a un grupo $-O-$ alquilo o un grupo $-alquil-O-$ alquilo, por ejemplo un grupo metoxi, un grupo metoximetilo o un grupo etoxietilo. La cadena o cadenas alquilo de un éter pueden ser cadenas lineales, ramificadas o cíclicas. El grupo éter puede estar opcionalmente sustituido (un "éter sustituido") con uno o más sustituyentes. Un éter C_n se refiere a un grupo éter que tiene n carbonos en todas las cadenas alquilo del grupo éter. Por ejemplo, un éter $CH(CH_3)-O-C_6H_{11}$ es un grupo éter C_8 .

La expresión "grupo alcoxi" se refiere a un grupo $-O-$ alquilo. El grupo alcoxi se puede referir a cadenas oxi-hidrocarburo saturadas o insaturadas, lineales, ramificadas o cíclicas, que incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, t-butoxilo y pentoxilo. El grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido (un "alcoxi sustituido") con uno o más sustituyentes grupo alcoxi.

La expresión "grupo ariloxi" se refiere a un grupo $-O-$ arilo, por ejemplo un grupo fenoxi. Un sustituyente ariloxi puede en sí mismo estar opcionalmente sustituido, por ejemplo con un halógeno.

El término "alquiléster" se refiere a un grupo $-C(O)OR$, donde R es un grupo alquilo como se ha definido en el presente documento. Un ejemplo de un alquiléster es metanoato de etilo, es decir, R es un grupo etilo.

El término "hidroxilo" se refiere a un grupo $-OH$.

La expresión "grupo oxo" se refiere al grupo $(=O)$, es decir un átomo de oxígeno sustituyente conectado a otro átomo mediante un doble enlace. Por ejemplo, un grupo carbonilo ($-C(=O)-$) es un átomo de carbono conectado por un doble enlace a un átomo de oxígeno, es decir un grupo oxo unido a un átomo de carbono. Los ejemplos de sustituyentes carbonilo incluyen aldehídos ($-C(=O)H$), acetilo ($-C(=O)CH_3$) y grupos carboxilo/ácido carboxílico ($-C(=O)OH$).

El término "halo" se refiere a un sustituyente seleccionado entre cloro, flúor, bromo y yodo. Preferentemente, el sustituyente halo se selecciona entre cloro y flúor.

Un grupo alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico (que incluye cicloalquilo, cicloalqueno y arilo), heterocíclico (que incluye heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, heterocíclico que contiene nitrógeno), amino, amido, éster, éter, alcoxi, sulfoximina o sulfonamida puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Un sustituyente se puede unir a través de un átomo de carbono y/o un heteroátomo en el grupo alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico (que incluye cicloalquilo, cicloalqueno y arilo), heterocíclico (que incluye heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heteroarilo, heterocíclico que contiene nitrógeno, heteroarilo que contiene nitrógeno), amino, amido, éster, éter, alcoxi, sulfoximina o sulfonamida. El término "sustituyente" (o "radical") incluye pero no se limita a alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halo, hidroxilo, ciano, amino, amido, alquilamino, arilamino, carbocíclico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, nitro, tio, alcanoilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, alquiltio, carboxilo, alcocicarbonilo, oxo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y sulfoximinilo.

En determinados aspectos, el sustituyente es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halo, hidroxilo, ciano, amino, amido, alquilamino, arilamino, carbocíclico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, nitro, tio, alcanoilo, hidroxilo, ariloxilo, alcoxilo, alquiltio, ariltio, aralquilo, alquiltio, carboxilo, alcocicarbonilo, oxo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

Si un grupo, por ejemplo un grupo alquilo, está "opcionalmente sustituido", se entiende que el grupo tiene uno o más sustituyentes unidos (sustituidos) o no tiene ningún sustituyente unido (sin sustituir).

- 5 Si un grupo está sustituido con otro grupo opcionalmente sustituido, se entiende que el primer sustituyente puede en sí mismo estar sin sustituir o sustituido.

Para finalizar, se indica también que determinadas fórmulas químicas usadas en el presente documento definen sistemas deslocalizados. Esta definición se conoce en la materia como la definición de la aromaticidad y puede indicar la presencia de, por ejemplo, un sistema plano mono, di o tricíclico que contiene $(4n+2)$ electrones donde n es un número entero. En otras palabras, estos sistemas pueden presentar aromaticidad de Huckel.

En cualquier aspecto, los compuestos de la presente invención pueden poseer algún aspecto de estereoquímica. Por ejemplo, los compuestos pueden poseer centros quirales y/o planos y/o ejes de simetría. Así, los compuestos se pueden proporcionar en forma de estereoisómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas de estereoisómeros o en forma de mezclas racémicas, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros se conocen en la materia por ser moléculas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de los átomos enlazados, pero que difieren en sus orientaciones espaciales de sus átomos y/o grupos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden exhibir tautomerismo. Se pretende que cada forma tautomérica esté dentro del alcance de la invención.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de profármaco. Los profármacos se transforman, por lo general *in vivo*, a partir de una forma en las formas activas de los fármacos descritos en el presente documento.

Además, se entenderá que los elementos descritos en el presente documento pueden ser el isótopo común o un isótopo diferentes del isótopo común. Por ejemplo, un átomo de hidrógeno puede ser ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio).

Además, los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o en forma de cocristales.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos iónicos formados mediante la adición de un ácido a una base. La expresión se refiere a dichas sales que se consideran en la materia que son adecuadas para su uso en contacto con un paciente, por ejemplo *in vivo* y las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan generalmente por sus características no tóxicas, no irritantes.

El término "cocrystal" se refiere a un cristal molecular multicomponente, que puede comprender interacciones no iónicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables y los cocristales se pueden preparar por cromatografía de intercambio iónico o haciendo reaccionar la forma de base o ácido libre de un compuesto con cantidades estequiométricas o con un exceso de la sal deseada que forma un ácido o una base inorgánica u orgánica en uno o más disolventes adecuados o mezclando el compuesto con otro compuesto farmacéuticamente aceptable capaz de formar un cocrystal.

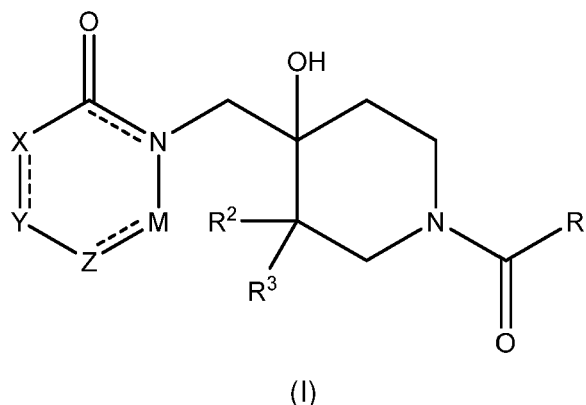
Las sales conocidas en la materia por ser generalmente adecuadas para su uso en contacto con un paciente incluyen las sales derivadas de ácidos orgánicos y/o inorgánicos, que incluyen el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato y tartrato. Estos pueden incluir cationes a base de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio. Se hacen más referencia a las diversas fuentes de bibliografía que analizan las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el manual de sales farmacéuticas publicado por IUPAC.

Además, los compuestos de la presente invención en ocasiones pueden existir en forma de zwitteriones, que se consideran parte de la invención.

Como se usa en el presente documento, un inhibidor de USP19 se refiere a un compuesto que actúa sobre USP19 de modo que disminuye la actividad de la enzima. Los ejemplos de inhibidores de USP19 son compuestos a modo de ejemplo del presente documento. Preferentemente, un inhibidor de USP19 exhibe un CI_{50} de menos de $5\text{ }\mu\text{M}$, preferentemente menos de $0,5\text{ }\mu\text{M}$.

Como se usa en el presente documento, "obesidad" se refiere a la afección médica caracterizada por exceso de grasa corporal. La obesidad se puede caracterizar por, por ejemplo, un índice de masa corporal (BMI) mayor de 30. El tratamiento de obesidad puede estar indicado para, por ejemplo, la reducción de la grasa corporal, términos de masa en porcentaje y/o absolutos. El tratamiento de la obesidad también se puede ejemplificar por una reducción en la proporción de la acumulación de grasa corporal por un sujeto en comparación con antes del tratamiento.

- Como se usa en el presente documento, "resistencia a la insulina" se refiere a la afección médica caracterizada por una respuesta anormalmente débil a la insulina. Dado que la resistencia a la insulina habitualmente no se trata por un tratamiento exógeno con insulina, la resistencia es habitualmente a la insulina producida por el cuerpo del sujeto, aunque el sujeto también puede ser resistente a la insulina exógena. "Resistencia a la insulina" incluye las afecciones de "prediabetes" y diabetes tipo II. La resistencia a la insulina se puede indicar, por ejemplo, por una glucemia en una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) de 7,8 mmol/l o mayor. La diabetes tipo II habitualmente se diagnostica después de una glucemia en una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) de 11,1 mmol/l o mayor.
- El tratamiento de resistencia a la insulina se puede indicar mediante una mejora (es decir reducción) en la glucemia en la GTT del sujeto en comparación con la de antes del tratamiento. El tratamiento también se puede indicar mediante una reducción en la concentración de azúcar en la sangre del sujeto en condiciones normales en comparación con la de antes del tratamiento.
- Como se usa en el presente documento, "atrofia muscular" y "desgaste muscular" se usan de manera intercambiable para referirse a la disminución de la masa muscular en un sujeto, incluso en el contexto de la caquexia o sarcopenia, por ejemplo. La atrofia muscular puede ser el resultado de una discapacidad temporal o permanente, la inmovilización temporal o permanente de una extremidad, reposo en cama prolongado, caquexia (por ejemplo como resultado de cáncer, insuficiencia cardíaca o EPOC) o sarcopenia.
- El tratamiento de la atrofia muscular se puede caracterizar como la ralentización de la velocidad de la atrofia, es decir, el tratamiento da como resultado la menor pérdida de masa muscular durante un periodo de tiempo determinado. Preferentemente, los tratamientos exitosos dan como resultado la no pérdida de masa muscular.
- Por consiguiente, en un primer aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

- R^1 es NR^aR^b o $NR^aCH_2R^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, CF_3 , ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente sustituido, tiazol y tiofeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halo, metilo, ciclopropilo y CN, opcionalmente en donde R^1 es $NR^aCH_2R^b$ y el grupo metileno está sustituido con CF_3 ;
- o
- en donde R^1 es NR^aR^b y R^a y R^b juntos forman un heterociclo C3-C9 opcionalmente sustituido junto con el N al cual están unidos, opcionalmente un heterociclo C3-C5;
- R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, y alquilo C1-C6, o juntos forman un cicloalquilo C3-C6 o heterocicloalquilo C3-C6 con el carbono al cual están unidos;
- X es CR^{4a} , en donde R^{4a} se selecciona independientemente entre H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y halo;
- Y es CR^5 , en donde R^5 se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8 opcionalmente sustituido, arilalquilo C6-C9 opcionalmente sustituido, heteroarilo C3-C8 opcionalmente sustituido, CH_2OH , $NR'R''$, $NS(O)R'R''$, SO_2R' , $C(O)R'$, COR' , $C(O)OR'$, $C(O)NR'R''$, OR' , en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, arilo C5-C8,

arilalquilo C6-C9 y heteroarilo C3-C8,

Z es N o CR⁷,

en donde R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C8, CN, C(O)OR^c, CONR^cR^d, NR^cR^d, NS(O)R^cR^d, S(O)(R^c)NR^d, SOR^c, SO₂R^c y SR^c, en donde R^c y R^d son independientemente H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, COOH o COCH₃ o R^c y R^d juntos forman un heterociclo C3-C7 opcionalmente sustituido junto con el heteroátomo al cual están unidos;

M es CH o C-CH₃;

y

el anillo que incluye X, Y y Z es aromático;

o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (I) para cada grupo que está opcionalmente sustituido, cada uno del uno o más sustituyentes opcionales se selecciona independientemente entre alquilo C1-C4, halo, CF₃, hidroxilo, NH₂, NO₂, CH₂OH, CH₂OCH₃, fenilo, bencilo y oxo a menos que se indique otra cosa en las reivindicaciones adjuntas.

En todas las realizaciones del compuesto de fórmula (I), R¹ es NR^aR^b o NR^aCH₂R^b, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, CF₃, ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente sustituido, tiazol y tiofeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halo, metilo, ciclopropilo y CN,

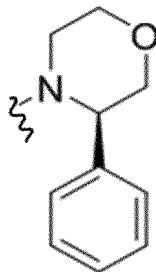
opcionalmente en donde R¹ es NR^aCH₂R^b y el grupo metileno está sustituido con CF₃; o en donde R¹ es NR^aR^b y R^a y R^b juntos forman un heterociclo C3-C9 opcionalmente sustituido junto con el N al cual están unidos.

En ciertas realizaciones, R¹ es NR^aR^b y R^a y R^b forman un heterociclo junto con el N al cual están unidos, en donde el heterociclo se selecciona entre pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolino, piperazinilo y tiomorfolino, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CH₂CF₃, oxo, tiofeno y fenilo opcionalmente sustituido con F o CF₃.

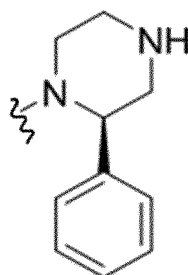
En determinadas realizaciones preferidas, R¹ forma un grupo morfolino sustituido con fenilo o fenilo sustituido con fluoro. En dichas realizaciones preferidas donde el compuesto es quiral en el sustituyente fenilo, el compuesto es el enantiómero R.

En determinadas realizaciones preferidas, R¹ forma un grupo piperazinilo sustituido con fenilo.

En determinadas realizaciones preferidas, R¹ es:



En determinadas realizaciones preferidas, R¹ es:



En determinadas realizaciones donde R^1 es NR^aR^b y R^a y R^b forman un heterociclo, el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más de OH, CH_2OH , CH_2OCH_3 , metilo, etilo, propilo, CF_3 , fenilo o bencilo.

En determinadas realizaciones preferidas, R^1 es $NR^aCH_2R^b$, en donde R^a es H o metilo y R^b se selecciona entre ciclobutilo opcionalmente sustituido con F, ciclohexilo, fenilo opcionalmente sustituido con F, furano y tiofeno, opcionalmente en donde el grupo metileno está sustituido con CF_3 .

En determinadas de estas realizaciones preferidas, R^b es fenilo o fenilo sustituido con fluoro.

En determinadas realizaciones preferidas del compuesto según la fórmula (I), R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, metilo y etilo, o juntos forman ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, pirrolidina opcionalmente sustituida, tetrahidropirano opcionalmente sustituido o tetrahydrofurano opcionalmente sustituido junto con el carbono al cual están unidos.

En determinadas realizaciones de este tipo, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, y metilo.

En determinadas realizaciones preferidas, R^2 y R^3 juntos forman ciclohexilo, ciclopentilo o ciclobutilo junto con el carbono al cual están unidos. Preferentemente R^2 y R^3 juntos forman ciclopentilo. Como alternativa, preferentemente R^2 y R^3 juntos forman ciclohexilo.

En todas las realizaciones,

X es CR^{4a} , en donde R^{4a} se selecciona entre H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y halo, opcionalmente en donde R^{4a} es H o alquilo C1-C6;

Y es CR^5 ;

Z es N o CR^7 ;

M es CH o $C-CH_3$;

en donde el anillo que incluye X, Y e Z es aromático y

R^5 se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8 opcionalmente sustituido, arilalquilo C6-C9 opcionalmente sustituido, heteroarilo C3-C8 opcionalmente sustituido, CH_2OH , NR^R , $NS(O)R^R$, SO_2R^R , $C(O)R^R$, COR^R , $C(O)OR^R$, $C(O)NR^R$, OR^R , en donde R^R y R^R se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9 y heteroarilo C3-C8 y

R^7 se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C8, CN, $C(O)OR^c$, $CONR^cR^d$, NR^cR^d , $NS(O)R^cR^d$, $S(O)(R^c)NR^d$, SOR^c , SO_2R^c y SR^c , en donde R^c y R^d son independientemente H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, $COOH$ o $COCH_3$ o R^c y R^d juntos forman un heterociclo C3-C7 opcionalmente sustituido junto con el heteroátomo al cual están unidos.

En algunas de dichas realizaciones preferidas R^{4a} es H, R^5 es Cl o fenilo opcionalmente sustituido con flúor y Z es N o CR^7 .

En determinadas de estas realizaciones preferidas, R^7 es dimetilamida.

En determinadas realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (I):

X es CR^4 , en donde R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo C1-C6 o halo;

Y es CR⁵, en donde R⁵ se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, fenilo opcionalmente sustituido con halo, bencilo opcionalmente sustituido con halo, piridinilo, pirazol, imidazol, CH₂OH, NR'R", COR', C(O)OR', C(O)NR'R", OR', en donde R' y R" se seleccionan independientemente entre alquilo C1-C6 y fenilo, bencilo, piridinilo, pirazol, imidazol;

Z es CR⁷, en donde R⁷ se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C8, CN, COOR^c, CONR^cR^d, NR^cR^d, NS(O)R^cR^d, S(O)(R^c)NR^d, SOR^c, SO₂R^c y SR^c, en donde R^c y R^d son independientemente H, alquilo C1-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, COOH o COCH₃ o R^c y R^d juntos forman un heterociclo C3-C7 opcionalmente sustituido junto con el heteroátomo al cual están unidos;

M es CH; y en anillo que incluye X, Y y Z es aromático.

En determinadas realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (I):

Z es CR⁷ y R⁷ se selecciona entre NS(O)R^cR^d, S(O)(R^c)NR^d, SO₂R^c y SR^c, en donde R^c se selecciona entre H y metilo y en donde R^d es H, alquilo C1-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, COOH o COCH₃. En determinadas realizaciones preferidas, R^d es H o metilo.

En determinadas de estas realizaciones preferidas, X es CH e Y es CR⁵, en donde R⁵ es fenilo o halo, opcionalmente Cl.

En ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en el presente documento, el compuesto es quiral en la posición del alcohol terciario de la fórmula (I). En realizaciones preferidas, el compuesto está en la configuración (R). En realizaciones preferidas alternativas, el compuesto está en la configuración (S).

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto seleccionado entre:

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

N-(ciclohexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-*N,N*-dimetil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

1-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

N-ciclohexil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

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

5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

N-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

- N*-bencil-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 5 *N*-bencil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-idroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxamida
- N*-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-idroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxamida
- 10 10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 10 10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-idroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 15 10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-bencil-10-idroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-bencil-10-idroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 20 *N*-bencil-10-idroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-bencil-10-idroxi-10-((4-morfolin-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 25 *N*-bencil-10-idroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-bencil-10-idroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 30 3-((10-idroxi-7-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((10-idroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 35 3-((10-idroxi-7-(2-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-carbonil)-10-idroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*S*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 40 3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*S*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 45 3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*S*)-2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- (*S*)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (*S*)-*N*-(4-cianobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 50 (*S*)-*N*-(3-fluorobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (*S*)-*N*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 55 (*S*)-*N*-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (*S*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 60 6-cloro-3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- (*S*)-3-((10-idroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 65 6-ciclopropil-3-(((*S*)-10-idroxi-7-(((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona

- 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 3-(((10S)-10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 20 3-((7-(3-(ciclopropilmetil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 3-((7-(3-ciclobutilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 25 3-((10-hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- N*-(furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 30 3-((10-hidroxi-7-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- N*-ciclobutil-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 35 3-((10-hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 3-((10-hidroxi-7-(6-oxa-1-azaespiro[3.4]octan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 40 3-((7-(3-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 10-hidroxi-*N*-(isotiazol-5-ilmetil)-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 45 *N*-((3-fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 3-((7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 50 3-((7-(4-(difluorometil)piperidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- N*-(furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 55 3-((7-(2-oxa-5-azabicciclo[4.1.0]heptan-5-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 60 3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 3-((7-(3-(1H-pirrol-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 65 *N*-(1-ciclopropiletil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

- 3-((7-(3-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 5 3-((10-hidroxi-7-(5-azaespiro[2.5]octan-5-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- N*-(3-cianobencil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 10 3-((7-(3-ciclopropilazetidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-(2,2-difluoromorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- N*-(2-fluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 15 *N*-(1-(furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 10-hidroxi-*N*-((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 20 *N*-(3-cianobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-(4-(cianometil)bencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 25 *N*-((5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- N*-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 30 3-((10-hidroxi-7-(4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 35 3-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-(2-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 40 3-((10-hidroxi-7-((*S*)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- (2*S*)-1-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-*N,N*-dimetilpirrolidin-2-carboxamida
- 45 3-((10-hidroxi-7-((*S*)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-((*S*)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 50 3-((10-hidroxi-7-((*S*)-2-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((10-hidroxi-7-((*S*)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 55 3-((10-hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 60 3-((10-hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((10-hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 65

- 3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((7-(2-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 5 3-((7-(2-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((10-hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 10 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-(((*S*)-7-((*R*)-4-acetil-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 15 2-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona
- 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 20 6-cloro-3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 1-(((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida
- 25 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 30 1-(((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
- 1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
- 35 1-(((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
- 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 40 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 45 6-ciclopropil-3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 50 3-(((*S*)-7-((*R*)-3-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- (*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 55 (*R*)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 3-((5-hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- (*R*)-3-((4-hidroxi-1-(2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 60 3-((5-hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- (*S*)-3-((10-hidroxi-7-(2-fenilpirazolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 65 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona

- (S)-N-(2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 5 (S)-N-(2,6-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (S)-N-(2,4-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 10 (S)-N-(3,4-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 3-((9-hidroxi-6-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 15 3-((9-hidroxi-6-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- (S)-N-((3,3-difluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 20 (S)-N-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-N-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 25 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- (S)-N-((1-fluorociclopropil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 30 (S)-N-((1-fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- (S)-N-(ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 35 6-(2-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 6-(3-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(4-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona
- 45 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona
- 50 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona
- 3-(((S)-7-((R)-2-(3-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 55 3-((5-hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 60 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona
- 65 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3H)-ona

a

3-((5-hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

5 4-cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

4-ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona

10 1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

15 1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1*H*)-ona

20 5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

25 (*S*)-3-((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

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

30 (*S*)-3-((7-(1,1-dióxido-3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

3-(((10*S*)-10-hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona y

35 3-(((10*S*)-10-hidroxi-7-(1-oxido-3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona,

o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier realización del primer aspecto o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular según su uso particular y propósito mezclando, por ejemplo, excipiente, agente aglutinante, lubricante, agente disgregante, material de recubrimiento, emulsionante, agente de suspensión, disolvente, estabilizante, potenciador de la absorción y/o base de pomada. La composición puede ser adecuada para administración oral, inyectable, rectal o tópica.

50 El experto en la materia conocerá los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, por ejemplo: grasas, agua, solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, agente de extensión, agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimento o aromatizante, agente de concentración, diluyente, sustancia tamponadora, agente disolvente o solubilizante, químico para conseguir efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante, sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como metasilicato aluminato de magnesio o fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados de celulosa sintéticos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados habitualmente tales como

60 gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede administrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo usando supositorios, por vía local o percutánea, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones o por vía parenteral, por ejemplo usando soluciones inyectables.

65

- Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales de los mismos. Los excipientes adecuados para su uso con cápsulas de gelatina blanda incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos o líquidos.
- Para la preparación de soluciones y jarabes, los excipientes incluyen, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.
- Para las soluciones inyectables, los excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceite vegetal.
- Para supositorios y para aplicación local y percutánea, los excipientes incluyen, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semisólidos o líquidos.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, tampones, agentes de recubrimiento y/o antioxidantes.
- para las terapias de combinación, el segundo fármaco se puede proporcionar en una composición farmacéutica con la presente invención o se puede proporcionar por separado.
- Por lo tanto, una formulación farmacéutica para administración oral puede, por ejemplo, ser un gránulo, comprimido, comprimido recubierto de azúcar, cápsula, píldora, suspensión o emulsión. Para inyección parenteral para, por ejemplo, uso intravenoso, intramuscular o subcutáneo, se puede proporcionar una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias que incluyen, por ejemplo, sales y/o glucosa para hacer una solución isotónica. El agente antineoplásico también se puede administrar en forma de un supositorio u óvulo o se puede aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear.
- En un aspecto más la invención proporciona un compuesto, incluyendo un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En un aspecto más la invención proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para uso en terapia.
- En un aspecto más la invención proporciona un compuesto según cualquier realización del primer aspecto, incluyendo un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.
- En un aspecto más la invención proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.
- Los cánceres o afecciones neoplásicas adecuadas para tratar con los compuestos o composiciones según la invención incluyen, por ejemplo: cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cánceres del SNC (por ejemplo, neuroblastomas, glioblastomas), osteosarcoma, neoplasias hematológicas (por ejemplo, leucemia, mieloma múltiple y linfoma de células del manto). En determinadas realizaciones preferidas el cáncer está asociado con desregulación de p53. En determinadas realizaciones preferidas, el cáncer se selecciona entre una neoplasia hematológica (por ejemplo, linfoma de células del manto, mieloma múltiple), cáncer de próstata, un neuroblastoma o un glioblastoma. En determinadas realizaciones preferidas, el cáncer es neuroblastoma o cáncer de mama.
- Los estudios de inactivación génica han descrito una posible asociación entre USP19 y la acumulación de grasa (Coyne *et al.*, *Diabetologia* (2019), 62, 136-146).
- Por consiguiente, en un aspecto más se proporciona un compuesto según el primer aspecto, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o derivado *N*-óxido del mismo, para su uso en un método para tratar la obesidad.
- En un aspecto más se proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar la obesidad.
- Los estudios de inactivación génica han descrito una posible asociación entre USP19 y la sensibilidad a la insulina (Coyne *et al.*, *supra*). Coyne *et al.* describen una mejora en la sensibilidad a la insulina en los ratones con USP19 inactivado.
- Por consiguiente, en un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto como se define en relación con el primer aspecto de la invención, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o

derivado *N*-óxido del mismo, para su uso en un método para tratar la resistencia a la insulina.

En un aspecto más de la invención se proporciona un compuesto como se define en relación con el primer aspecto de la invención, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o derivado *N*-óxido del mismo, para su uso en un método para tratar la diabetes tipo II. En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar resistencia a la insulina.

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar la diabetes tipo II.

En un aspecto más se proporciona un compuesto como se define en relación con el primer aspecto de la invención, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o derivado *N*-óxido del mismo, para su uso en un método para tratar la atrofia muscular.

En un aspecto más la invención proporciona un compuesto como se define en relación con el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o derivado *N*-óxido del mismo, para su uso en un método para tratar caquexia o sarcopenia.

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar la atrofia muscular.

En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica según el segundo aspecto para su uso en un método para tratar caquexia o sarcopenia.

La atrofia muscular, caquexia o sarcopenia pueden estar asociadas con o inducidas por infección con VIH/SIDA, insuficiencia cardíaca, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedad neuronal motora (MND), enfermedad de Parkinson, demencia o cáncer.

En un aspecto más, la invención proporciona un compuesto o composición según cualquier realización del primer aspecto o el segundo aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson.

El compuesto o composición de la invención se puede usar en monoterapia y/o una modalidad combinada. Los agentes adecuados para ser usados en dichas modalidades combinadas con compuestos o composiciones según la invención incluyen uno o más de agentes antineoplásicos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, por ejemplo agentes inmunosupresores, agentes neurológicos, agentes antidiabéticos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos y/o agentes de radioterapia.

Los agentes usados junto con los compuestos de la presente invención se pueden dirigir a la misma ruta biológica o una similar a la que se dirigen los compuestos de la presente invención o pueden actuar sobre una ruta diferente o no relacionada.

Dependiendo de la enfermedad a tratar, se pueden administrar de manera conjunta diferentes parejas de combinación con los compuestos de la presente invención. El segundo principio activo puede incluir, pero no está restringido a: agentes alquilantes, incluyendo ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán, cloroetilnitrosourea y bendamustina; derivados de platino, incluyendo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y satraplatino; agentes antimetabólicos, incluyendo alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina y vinblastina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), epotilonas e inhibidores de las cinasas mitóticas incluyendo cinasas aurora y polo; inhibidores de la topoisomerasa, incluyendo antraciclinas, epipodofilotoxinas, camptotecina y análogos de la camptotecina; antimetabolitos, incluyendo 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, metotrexato y premetrexed; inhibidores de la proteína cinasa, incluyendo imatinib, gefitinib, sorafenib, sunitinib, erlotinib, dasatinib y lapatinib; inhibidores del proteosoma, incluyendo bortezomib; inhibidores de la histona desacetilasa, incluyendo valproato y SAHA; fármacos antiangiogénicos, incluyendo bevacizumab; anticuerpos monoclonales, incluyendo trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab, cetuximab, panitumumab; conjugados de anticuerpos monoclonales, incluyendo Gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, tiuxetán; terapias con hormonas, incluyendo antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, letrozol, examestano) antiandrógenos (Flutamida, Biclutamida) y análogos o antagonistas de la hormona luteinizante.

Con respecto a los aspectos de la invención que se refieren al uso terapéutico de los compuestos según la invención, los compuestos se pueden administrar al sujeto que necesita tratamiento en una "cantidad eficaz". La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto que, después de la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, proporciona eficacia terapéutica en el tratamiento de la enfermedad. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto según la invención pueden comprender una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg por dosis individual. El profesional del cuidado de la salud puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para cualquier paciente mediante métodos conocidos por el experto. La cantidad de compuesto administrado en cualquier momento dado puede variar de modo que cantidades óptimas del compuesto, ya sea empleado solo o en combinación con cualquier otro agente terapéutico, se administren

durante el curso del tratamiento. También se contempla administrar los compuestos según la invención, o el tratamiento antineoplásico, en forma de terapia de combinación.

- 5 para las terapias de combinación, el segundo fármaco se puede proporcionar en una composición farmacéutica con la presente invención o se puede proporcionar por separado.

Con respecto a los aspectos de la invención que se refieren al uso terapéutico de los compuestos según la invención, en las realizaciones preferidas el sujeto a tratar es un ser humano.

- 10 Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstas para ser inclusivas y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados. La descripción detallada anterior se ha proporcionado a modo de explicación e ilustración y no pretende limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para un experto en la materia
- 15 serán evidentes muchas variaciones en las realizaciones preferidas actualmente ilustradas en el presente documento y están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

- 20 La presente invención se describirá ahora con relación a varios ejemplos: solamente los ejemplos que se refieren a los compuestos que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas son parte de la invención, el resto de ejemplos son compuestos de referencia.

- 25 Los ejemplos indicados a continuación se sintetizaron según los métodos descritos posteriormente. Los valores CI_{50} se determinaron como se describe a continuación y se representan en la tabla siguiente.

Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19
1	***	86	**	171	****	256	**
2	***	87	****	172	****	257	**
3	***	88	****	173	**	258	**
4	***	89	**	174	**	259	**
5	**	90	***	175	**	260	**
6	****	91	***	176	****	261	**
7	****	92	****	177	**	262	**
8	****	93	**	178	****	263	**
9	***	94	*	179	**	264	***
10	****	95	*	180	**	265	***
11	****	96	*	181	**	266	*
12	***	97	*	182	****	267	*
13	***	98	**	183	****	268	*
14	***	99	**	184	****	269	*
15	**†	100	**	185	****	270	*
16	**†	101	*	186	****	271	*
17	***	102	**	187	****	272	**
18	***	103	***	188	****	273	**
19	***	104	*	189	****	274	***
20	***	105	***	190	****	275	**
21	**	106	*	191	****	276	**
22	***	107	**	192	****	277	*
23	**	108	**	193	****	278	****
24	*	109	****	194	*	279	***
25	**	110	****	195	**	280	****
26	****	111	**	196	**	281	****
27	**	112	**	197	*	282	****
28	**	113	****	198	*	283	****
29	**	114	***	199	*	284	****
30	***	115	***	200	**	285	****
31	****	116	**	201	***	286	****
32	*	117	***	202	**	287	****
33	**	118	***	203	*	288	****
34	**	119	***	204	**	289	****
35	***	120	***	205	***	290	****
36	**	121	***	206	***	291	****
37	***	122	*	207	*	292	****

(continuación)

Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19	Número de ejemplo	Actividad CI_{50} de USP19
38	****	123	*	208	*	293	*
39	***	124	****	209	*	294	****
40	***	125	***	210	****	295	***
41	***	126	**	211	****	296	****
42	*	127	***	212	*	297	****
43	**	128	***	213	****	298	****
44	*	129	***	214	****	299	***
45	*	130	*	215	*	300	****
46	*	131	***	216	****	301	****
47	***	132	***	217	**	302	****
48	****	133	**	218	**	303	****
49	***	134	**	219	****	304	****
50	****	135	**	220	****	305	****
51	**	136	**	221	***	306	****
52	***	137	****	222	****	307	****
53	**	138	**	223	****	308	***
54	****	139	***	224	****	309	****
55	****	140	*	225	****	310	****
56	****	141	**	226	****	311	***
57	***	142	**	227	***	312	**
58	***	143	****	228	****	313	***
59	**	144	***	229	**	314	****
60	***	145	***	230	*	315	****
61	***	146	***	231	**	316	****
62	***	147	***	232	***	317	****
63	***	148	**	233	**	318	****
64	***	149	**	234	**	319	****
65	*	150	*	235	****	320	****
66	***	151	****	236	**	321	****
67	***	152	*	237	**	322	****
68	***	153	***	238	**	323	****
69	***	154	****	239	**	324	****
70	****	155	****	240	**	325	****
71	****	156	**	241	**	326	****
72	****	157	***	242	*	327	****
73	***	158	***	243	**	328	****
74	****	159	**	244	**	329	****
75	****	160	****	245	***	330	****
76	****	161	***	246	**	331	****
77	****	162	***	247	**	332	***
78	****	163	***	248	**	333	****
79	****	164	****	249	***	334	****
80	****	165	****	250	**	335	****
81	*	166	***	251	***	336	****
82	****	167	***	252	**	337	****
83	*	168	**	253	**		
84	**	169	****	254	****		
85	****	170	****	255	***		

Tabla 1. Inhibición de USP19 por compuestos ilustrativos. [†]Para los ejemplos 15 y 16, la actividad indicada refleja la mezcla 2:1 de los Ejemplos que se aisló durante su preparación. Las actividades inhibitoras de USP19 se clasifican de la siguiente manera:

	****	***	**	*
CI_{50} de USP19 [μ M]	$CI_{50} < 0,5$	$0,5 \leq CI_{50} < 5$	$5 \leq CI_{50} < 50$	$50 \leq CI_{50} < 250$

La actividad de USP19 se determinó en un ensayo homogéneo de polarización fluorescente (PF) utilizando el sustrato Ubiquitina-Lys-TAMRA ligado a isopéptido (ya sea AUB-101, Almac Sciences Scotland Limited o U-558, Boston Biochem, dando ambos los mismos resultados). USP19 de longitud completa se adquirió en Boston Biochem (E-576). A menos que se indique otra cosa, los restantes reactivos se adquirieron en Sigma. Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo en placas negras de poliestireno de fondo plano de 384 pocillos (Nunc) y en un volumen total de 30 μ l. USP19 (2,5 nM, 10 μ l) se incubó en tampón de ensayo (HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, DTT 5 mM, BSA al

0,05 % (p/v), CHAPS al 0,05 %) en presencia o ausencia de inhibidor (10 μ l). Los inhibidores se conservaron como reservas de DMSO 10 mM en un entorno inerte (baja humedad, oscuridad, poco oxígeno, temperatura ambiente) utilizando el sistema Storage Pod y justo antes del ensayo se prepararon diluciones en serie en tampón (de 200 μ M a 2 pM, curva de 8-18 puntos de datos).

Después de la incubación a t_a durante 30 min, las reacciones enzimáticas se iniciaron dispensando el sustrato Ub (500 nM, 10 μ l). La PF se midió cada 15 min durante un período de 90 min (dentro del intervalo lineal del ensayo) usando un lector de placas Synergy 4 (BioTek) excitando a 530 nm y midiendo la cantidad de luz paralela y perpendicular a 575 nm. La señal de PF se normalizó posteriormente a la del control sin compuesto. Los datos se representaron gráficamente y se ajustaron, y utilizando el modelo de ajuste de curvas de regresión no lineal GraphPad (Prism), se calcularon las concentraciones que producían una inhibición del 50 % (CI_{50}). Los valores de CI_{50} de los inhibidores de la invención se recopilan en la Tabla 1 y representan el promedio de al menos dos experimentos por duplicado.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas y acrónimos

ac.: acuoso; dba: dibencilidenoacetona; Bn: bencilo; Boc: *tert*-butiloxycarbonilo; a: ancho; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; CDI: carbonildiimidazol; DCM: diclorometano; d: doblete (espectral); DIPEA: diisopropiletilamina; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DME: dimetoxietano; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; reactivo de Eaton: pentóxido fosforoso, 7.7 % en peso en ácido metanosulfónico; EDC: clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*V*-etilcarbodiimida; equiv.: equivalentes; EtOAc: acetato de etilo; Ej.: Ejemplo; PE: éter de petróleo 40/60; IEN: ionización por electropulverización; h: hora u horas; HATU: *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*d*]piridin-1-ilmetil]-*N*-metilmetanaminio; hept: hepteto (espectral); HPLC: cromatografía líquida de presión alta; IPA: 2-propanol; LC: cromatografía líquida; LCMS: espectrometría de masas por cromatografía líquida; M: molar; m/z: relación de masa a carga; mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; min: minuto o minutos; MS: espectrometría de masas; m: multiplete (espectral); NaHMDS: bis(trimetilsilil)amida sódica; NMP: *N*-metil-2-pirrolidona; RMN: resonancia magnética nuclear; p: pentuplete (espectral); Ph: fenilo; ppm: partes por millón; c: cuádruplete (espectral); quint: quintuplete (espectral); RBF: matraz de fondo redondo; T_R : tiempo de retención; t_a : temperatura ambiente; s: singlete; MP: material de partida; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; t: triplete; UV: ultravioleta; v/v: volumen por unidad de volumen; % en peso: porcentaje en peso; p/v: peso por unidad de volumen; p/p: peso por unidad de peso; Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo.

Condiciones experimentales generales

Disolventes y reactivos

Los disolventes orgánicos habituales que se usaron en las reacciones (por ejemplo, THF, DMF, DCM y MeOH) se adquirieron en forma anhidra en botellas Sure/Seal™ de Sigma-Aldrich® y se manejaron de forma apropiada en atmósfera de nitrógeno. El agua se desionizó usando un Elga PURELAB Option-Q. El resto de disolventes usados (es decir para los procedimientos de tratamiento y purificación) generalmente fueron de calidad HPLC y se usaron según se adquirieron a diferentes proveedores comerciales. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida usados se adquirieron a proveedores comerciales y se usaron según se suministraron.

Síntesis por microondas

Los experimentos con microondas se realizaron usando un instrumento Initiator™ Eight de Biotage. Los sistemas proporcionan buena reproducibilidad y control a intervalos de temperatura de 60-250 °C y presiones de hasta un máximo de 2000 kPa (20 bar).

Cromatografía ultrarrápida

La purificación de los compuestos por cromatografía ultrarrápida se logró usando un sistema Isolera Four de Biotage. A menos que se indique otra cosa, se usaron columnas de cartuchos KP-Sil SNAP de Biotage (10-340 g) o columnas de cartuchos GraceResolv de Grace (4-330 g) junto con el sistema disolvente indicado y un gradiente de disolvente apropiado dependiendo de la polaridad del compuesto. En el caso de compuestos más polares y básicos, se usaron columnas de cartuchos KP-NH SNAP de Biotage (11 g).

Espectroscopía por RMN

Se registraron los espectros de las RMN ^1H a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz) o Bruker Ascend (500 MHz). Todos los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. Se usaron las señales del disolvente residual como patrón interno y los picos de disolvente característicos se

corrigieron a los datos de referencia descritos en J. Org. Chem., 1997, 62, págs. 7512-7515; en otros casos, disolventes de RMN que contenían tetrametilsilano, el cual se usó como patrón interno.

Espectrometría de masas por cromatografía líquida (LCMS)

Los experimentos por espectrometría de masas por cromatografía líquida (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones de masa asociados se realizaron usando los métodos siguientes:

Método A: El sistema consistió en un espectrómetro de masas cuadrupolo 6130 de Agilent Technologies unido a un sistema 1290 Infinity LC de Agilent Technologies con un detector de matriz de diodos UV y automuestreador. El espectrómetro consistió en una fuente de ionización por electropulverización que funciona en modo de ion positivo y negativo. Los experimentos de LCMS se realizaron en cada muestra presentada usando las condiciones siguientes: Columna LC: Agilent Eclipse Plus C18 RRHD, 1,8 μ m, 50 x 2,1 mm mantenida a 40 °C. Fases móviles: A) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en agua; B) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,00	0,5	80	20
1,80	0,5	0	100
2,20	0,5	0	100
2,50	0,5	80	20
3,00	0,5	80	20

Método B: El sistema consistió en un espectrómetro de masas cuadrupolo individual 6140 de Agilent Technologies unido a un sistema 1290 Infinity LC de Agilent Technologies con un detector de matriz de diodos UV y automuestreador. El espectrómetro consistió en una fuente de ionización multimodo (ionizaciones químicas por electropulverización y a presión atmosférica) que funciona en modo de ion positivo y negativo. Los experimentos de LCMS se realizaron en cada muestra presentada usando las condiciones siguientes: Columna LC: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD, 1,8 μ m, 50 x 2,1 mm mantenida a 40 °C. Fases móviles: A) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en agua; B) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,00	1,0	95	5
1,80	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,21	1,0	95	5
2,50	1,0	95	5

Método C: El sistema consistió en un sistema 1100 Series LC/MSD de Agilent Technologies con detector de matriz de diodos UV y detector de dispersión de luz evaporativo (DAD/ELSD) y espectrómetro de masas LC/MSD VL (G1956A) de Agilent, SL (G1956B) o un sistema 1200 Series LC/MSD de Agilent con DAD/ELSD y espectrómetro LC/MSD SL (G6130A), SL (G6140A) de Agilent. Todos los datos de la LCMS se obtuvieron usando el modo de ionización química a presión atmosférica con modo de ion positivo y negativo con un intervalo de exploración de m/z de 80-1000. Los experimentos de LCMS se realizaron en cada muestra presentada usando las condiciones siguientes: Columna LC: Zorbax SB-C18 RRHD, 1,8 μ m, 4,6 x 15 mm. Fases móviles: A) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en agua; B) 0,1 % (v/v) de ácido fórmico en acetonitrilo.

Tiempo de gradiente (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,00	3,0	100	0
1,50	3,0	0	100
1,80	3,0	0	100
1,81	3,0	100	0

Cromatografía líquida de alta presión preparativa

El sistema consistió en un espectrómetro de masas cuadrupolo individual 6120 de Agilent Technologies unido a un sistema 1200 Preparative LC de Agilent Technologies con detector de longitud de onda múltiple y automuestreador. El espectrómetro de masas usó una fuente de ionización multimodo (ionizaciones químicas por electronebulización y a presión atmosférica) que funciona en modo de ion positivo y negativo. La recolección de fracciones se desencadenó por masa (multimodo de ion positivo y negativo). Los experimentos de purificación, a menos que se indique otra cosa, se llevaron a cabo en condiciones básicas en un gradiente de disolvente apropiado se habitualmente se determinó por el tiempo de retención encontrado usando el método de LCMS. En los casos donde las condiciones básicas fueron insatisfactorias, se emplearon condiciones ácidas.

Condiciones básicas: Columna LC: columna XBridge™ Prep C18 5 µm OBD™ 19 x 50 mm de Waters a ta. Fase móvil: A) 0,1 % (v/v) de hidróxido de amonio en agua; B) 0,1 % (v/v) de hidróxido de amonio en 95:5 de acetonitrilo/agua. El tiempo total del experimento fue de aprox. 10 min y se muestra un método genérico:

5

Tiempo de gradiente (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0,00	20,0	50	50
3,00	20,0	12	88
5,00	20,0	12	88
7,00	20,0	0	100
8,0	20,0	0	100
8,20	20,0	50	50

Separación quiral de estereoisómeros por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)

La separación de las mezclas de estereoisómeros se realizó usando el procedimiento general siguiente. La mezcla de estereoisómeros se disolvió a 50 mg/ml en metanol y se purificó por SFC en las condiciones establecidas. Las fracciones combinadas de cada estereoisómeros se evaporaron a casi sequedad usando un evaporador rotatorio, se transfirieron a los recipientes finales usando DCM, que se eliminó en una corriente de aire comprimido a 40 °C, antes de almacenarlos en un horno de vacío a 40 °C y 0,5 kPa (5 mbar) durante 16 h.

Separación quiral de estereoisómeros por HPLC

La separación de las mezclas de estereoisómeros se realizó usando el procedimiento general siguiente. La mezcla de estereoisómeros se disolvió a 66 mg/ml en metanol y se purificó por HPLC en las condiciones establecidas. Las fracciones combinadas de cada estereoisómeros se evaporaron a casi sequedad usando un evaporador rotatorio, se transfirieron a los recipientes finales usando MeOH, que se eliminó en una corriente de aire comprimido a 35 °C, antes de almacenarlos en un horno de vacío a 35 °C y 0,5 kPa (5 mbar) durante 16 h.

Análisis de pureza quiral

Después de la separación quiral de las mezclas de estereoisómeros, cada estereoisómero se analizó para determinar la pureza quiral usando los métodos de SFC o HPLC analítica siguientes en las condiciones establecidas.

Método A (SFC):

Detalles de la columna	Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura de la columna	40 °C
Caudal	4 ml/min
BPR	12 500 kPa (125 BarG)
Longitud de onda del detector	210-400 nm
Volumen de inyección	1 µl
Condiciones isocráticas	45:55 de EtOH:CO ₂ (0,2 % v/v de NH ₃)

30

Método B (HPLC):

Detalles de la columna	Lux C4 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura de la columna	Ambiente
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda del detector	220 nm
Volumen de inyección	1 µl
Condiciones isocráticas	MeOH

Método C (SFC):

35

Detalles de la columna	Lux A1 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura de la columna	40 °C
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda del detector	210-400 nm
Volumen de inyección	1 µl
BPR	12 500 kPa (125 BarG)
Condiciones isocráticas	20:80 de IPA:CO ₂ (0,1 % v/v de NH ₃)

Método D (SFC):

Detalles de la columna	Chiralpak IG (4,6 mm x 250 mm, 5 µm)
Temperatura de la columna	40 °C
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda del detector	210-400 nm
Volumen de inyección	1 µl
BPR	12 500 kPa (125 BarG)
Condiciones isocráticas	50:50 de MeOH:CO ₂

Método E (HPLC):

5

Detalles de la columna	Lux A1 (4,6 mm x 150 mm, 5 µm)
Temperatura de la columna	Ambiente
Caudal	1 ml/min
Longitud de onda del detector	254 nm
Volumen de inyección	1 µl
Condiciones isocráticas	MeOH

Nomenclatura

Salvo que se indique de otro modo, la nomenclatura de las estructuras se determinó usando la función 'Convert Structure to Name' de ChemDraw Professional 15.1 o 17.1 (CambridgeSoft/PerkinElmer). En los casos del "Ejemplo 25 y el Ejemplo 26" y el "Ejemplo 65 y el Ejemplo 66", el grupo alcohol terciario se asignó provisionalmente basándose en los hallazgos previos en los que se obtuvieron los datos de la estructura cristalina por rayos X y se determinó el parámetro de Flack, el cual mostró que la configuración (S) en este centro quiral dio como resultado los estereoisómeros más activos. Además, para los ejemplos 184, 185, 210-228, 278, 279, 281-294, 299-304, 307-320, 322-324, 326-337 que contienen un grupo espirociclopentano y un estereoisómero individual en la posición del alcohol terciario, el centro quiral también se asignó para tener la configuración (S) para estos compuestos mediante inferencia de las series análogas de *gemdimetilo*. Sin embargo, se apreciará que para todos estos ejemplos, se puede dar el caso de que se les asigne la configuración incorrecta en la posición del alcohol terciario debido a un error en la determinación de los datos de cristalografía por rayos X o en la estrategia para inferir la estereoquímica a partir de otros compuestos. Por lo tanto, es posible que estos compuestos tengan la configuración opuesta (R) en esta posición, aunque se piensa que es improbable. En el presente documento se divulgan enantiómeros tanto (R) como (S) enantiómeros, prefiriéndose el más potente. El ejemplo 320 también tiene un segundo centro quiral en la fenilpiperazina al que se le ha asignado la configuración (R) mediante inferencia a partir del ejemplo 278 correspondiente, el cual se preparó a partir de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo enantioméricamente puro. En este caso, los compuestos con la configuración (S) en este centro es menos potente.

Procedimientos generales*Procedimiento General 1: Epoxidación Corey-Chaykovsky*

30

A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (2,5 equiv.) en DMSO en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió hidruro sódico en porciones (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h antes de añadir lentamente una solución de cetona (1 equiv.) en DMSO y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo usando éter dietílico, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el epóxido en bruto.

35

Procedimiento General 2: Apertura del epóxido con un nucleófilo

40

El nucleófilo apropiado (1 equiv.), el epóxido (1-3 equiv.) y una base (1-5 equiv.) se suspendieron en un disolvente y la mezcla de reacción se calentó en las condiciones establecidas. La reacción se dejó enfriar a ta, se añadió NH₄Cl_(ac.) saturado o agua y la mezcla resultante se extrajo usando DCM o EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases o MgSO₄), se concentraron a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto.

45

Procedimiento General 3: Desprotección del Boc a la base libre

La amina protegida con Boc (1 equiv.) se disolvió en DCM y se añadió TFA. La reacción se agitó a ta durante el tiempo establecido antes de concentrar a presión reducida. El residuo restante se disolvió en una mezcla de MeOH y DCM y

se cargó en un cartucho SCX-2 previamente equilibrado. La columna se lavó con una mezcla 1:1 de DCM/MeOH y el compuesto básico se eluyó usando una mezcla 3:2 de DCM/NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones de amoniaco se concentraron para dar el producto deseado.

5 *Procedimiento General 4: Acoplamiento de HATU*

La amina apropiada (1 equiv.), ácido carboxílico (1,0-1,5 equiv.) y HATU (1-1,5 equiv.) se disolvieron en DCM y se añadió DIPEA (1-4 equiv.). La reacción se agitó durante 1-24 h antes de inactivarse mediante la adición de NaHCO_{3(ac.)} saturado. La mezcla resultante se extrajo usando DCM (x 3) usando un separador de fases. Los extractos orgánicos
10 combinados se concentraron a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto.

Procedimiento General 5: Acoplamiento de Suzuki

15 Se cargó un recipiente para reacción con una mezcla del haluro apropiado (1 equiv.), el reactivo organoborado (1-3 equiv.), un catalizador de Pd (0,05-0,1 equiv.) y una base inorgánica (2-5 equiv.) en una mezcla de agua y 1,4-dioxano o tolueno, según se establezca. La mezcla se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con N₂ tres veces o burbujando N₂ a través de durante 5-15 min, después el tubo de reacción se cerró herméticamente. La reacción se calentó en las condiciones indicadas durante el tiempo indicado y se dejó enfriar a ta. Se añadió agua o NH₄Cl_(ac.)
20 saturado y la mezcla resultante se extrajo usando DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases), se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto.

Procedimiento General 6: Biblioteca de apertura de epóxido en BioShake

25 A una solución de la amida apropiada (93,9 µmol, 1 equiv.) y *tert*-butóxido de potasio (141 µmol, 1,5 equiv.) en DMF (0,4 ml) se le añadió una solución del epóxido 4 (93,9 µmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h en un agitador térmico BioShake IQ. La mezcla de reacción se concentró al vacío (Genevac EZ-2) y el residuo restante se disolvió en DCM (0,7 ml), se lavó con agua (0,7 ml) y se pasó a través de un separador de fases en paralelo. En los casos en los que no hay separación de capas o que no se pasa a través de la torta, la solución se concentró al vacío (Genevac EZ-2), se disolvió en DMSO (0,5-1,0 ml) y se pasó a través de un filtro de jeringa antes de purificar usando HPLC preparativa.
30

Procedimiento general 7: Apertura del epóxido, desprotección del N-Boc y biblioteca de acoplamiento de la amida

35 La amida o el heterociclo apropiado (3 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió carbonato de cesio (3,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se añadió el epóxido apropiado (3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h, después se enfrió y se vertió en agua. La mezcla se extrajo (EtOAc x 2) y los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una solución de TFA al 10 % en DCM (20 ml). La solución se agitó durante 16 h, después se concentró al vacío. El residuo restante se disolvió en una solución de *N*-óxido de benzotriazol (10 % p/v) en DMF (8 ml). La solución resultante se dividió en porciones de 1 ml. Se añadió el ácido carboxílico apropiado (0,45 mmol) a cada una, seguido de trimetilamina (114 mg, 1,125 mmol) y EDC (144 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h, después se diluyó con agua y se extrajo usando DCM. El extracto orgánico se lavó usando agua (x 3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y las fracciones apropiadas se concentraron en corriente de nitrógeno a 70 °C para dar el producto.
40
45

Procedimiento general 8: Formación de cloruro de carbamoilo

50 A una solución de la amina apropiada (1 equiv.) y piridina o DIPEA (2-5 equiv.) en DCM o THF a 0 °C se le añadió una solución de trifosgeno (0,3-0,6 equiv.) en DCM o THF, respectivamente, a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1-24 h antes de inactivarla con HCl 0,5-1 M y se extrajo con DCM (x 3) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el producto que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

55 *Procedimiento General 9: Formación de urea usando un producto intermedio de cloruro de carbamoilo*

El cloruro de carbamoilo apropiado (1-2,0 equiv.), amina o amina. sal HCl (1-3 equiv.) y DIPEA (2-6 equiv.) se agitaron en el disolvente indicado a ta durante el tiempo indicado antes de añadir NaHCO_{3(ac.)} saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (x 3) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto.
60

Procedimiento General 10: Formación de urea usando un producto intermedio de carbamato de 4-nitrofenilo

65 Una solución del carbamato de 4-nitrofenilo apropiado (1 equiv.) y amina (5 equiv.) en DMA se calentó a 80 °C durante el tiempo indicado antes de que la mezcla de reacción se concentrara en un evaporador EZ-2 de Genevac (BP baja y alta, 70 °C) y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto.

Procedimiento General 11: Apertura del epóxido, Desprotección del N-Boc y biblioteca de acoplamiento de amida 2

E nucleófilo a variar (3 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml), seguido de la adición de *terc*-butóxido de potasio (370 mg, 3,3 mmol). La mezcla resultante se dejó a ta durante 30 min antes de añadir el epóxido 2 (640 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h, se enfrió a ta y se vertió en agua (30 ml). La mezcla se extrajo usando EtOAc (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó usando agua (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se disolvió en 1:9 de TFA/DCM (20 ml). La solución se agitó durante una noche (16-18 h) a ta. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 8 ml de una solución de N-óxido de benzotriazol (100 g) en DMF (1 l). Se cogió una porción de 1 ml y se colocó en un recipiente de reacción separado. Se añadieron el ácido 1 o el ácido 3 (0,45 mmol), trietilamina (114 mg, 1,13 mmol) y EDC (144 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche (16-18 h) a ta, antes de diluir con agua (3 ml) y el producto se extrajo usando DCM (4 ml). La capa orgánica se lavó usando agua (3 x 3 ml) y la fase orgánica combinada se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar los compuestos del título.

Procedimiento General 12: Librería de apertura del epóxido usando el epóxido 5

A una solución en agitación que contenía el nucleófilo a variar (0,2-0,3 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (60-100 mg, 1,0 equiv.) en DMSO (0,7 ml), se le añadió el epóxido 5 (50-90 mg, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en un horno a 115 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa para dar los compuestos del título.

Procedimiento General 13: Síntesis de la biblioteca de urea usando trifosgeno

Se preparó una solución al 5 % p/v de trifosgeno (59,4 mg, 200 µmol) en cloroformo (1.2 ml) y se enfrió a 5 °C. Después de 30 min, se añadió la amina a variar (147 µmol, 1 equiv.) en DMF (soluciones madre de 0,2-1,5 M) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C. Después de 30 min más, se añadió trietilamina (1,5 equiv.) gota a gota y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (50 mg, 147 µmol) y más trietilamina (1 equiv.) y se dejó que la temperatura aumentara a ta. Después de 12 h, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento General 14: Síntesis de la biblioteca de urea usando carbonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo)

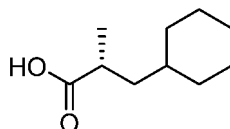
A una solución de la amina a variar (52,4 µmol, 1 equiv.) en DMF (8 ml) en un recipiente de vidrio se le añadió carbonato de bis(2,2,2-trifluoroetilo) (26,0 mg, 115 µmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno a 90 °C durante 4 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en DMF (1 ml). Se añadieron 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (19,6 mg, 57,6 µmol) y DBU (2.39 mg, 15.7 µmol) y la mezcla de reacción se calentó en un horno a 90 °C durante 12 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento General 15: Síntesis de la biblioteca de urea usando cloruro de carbamoilo

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se cargó con soluciones madre en DMF de cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (77-100 mg, 0,249 mmol, 1 equiv.) y la amina a variar (0,230-0,300 mmol, 1,2 equiv.). Se añadió DIPEA (2,0 equiv.) y las mezclas de reacción se agitaron a ta. Después de 16 h, la temperatura se elevó a 80 °C durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento General 16: Síntesis de la biblioteca de urea usando cloruro de carbamoilo, Desprotección de N-Boc

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se cargó con soluciones madre en DMF de cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (77-100 mg, 0,249 mmol, 1 equiv.) y la amina a variar (0,230-0,300 mmol, 1,2 equiv.). Se añadió DIPEA (2,0 equiv.) y las mezclas de reacción se agitaron a ta. Después de 16 h, la temperatura se elevó a 80 °C durante 2,5 h. Los volátiles se evaporaron a sequedad y se añadió 1:4 de TFA/DCM (1 ml). Después de 4 h, los volátiles se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

Ácido 1: Ácido (R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoico

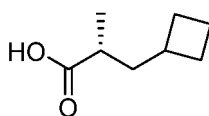
Etapa 1: cloruro de 3-ciclohexilpropanoilo: Se disolvió ácido 3-ciclohexilpropanoico (2,19 ml, 12,8 mmol) en DCM anhidro (40 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de tionilo (1,88 ml, 25,6 mmol). La solución incolora se calentó a reflujo durante 1,75 h antes de enfriar la reacción a ta y se agitó durante 67,5 h más. La mezcla se concentró y el aceite de color amarillo se secó por destilación azeotrópica con tolueno (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título en bruto (2,3 g, cuantitativo) que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,90 (t, 2H), 1,76-1,47 (m, 7H), 1,33-1,07 (m, 4H), 0,96-0,84 (m, 2H).

Etapa 2: (R)-4-bencil-3-(3-ciclohexilpropanoilo)oxazolidin-2-ona: se disolvió (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (2,33 g, 13,2 mmol) en THF anhidro (40 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos, 5,27 ml, 13,2 mmol) gota a gota para formar una solución incolora que se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió cloruro de 3-ciclohexilpropanoilo (2,3 g, 13,2 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h más. Se añadió solución (ac.) saturada de cloruro de amonio (14 ml) se añadió y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El producto en bruto se lavó con ciclohexano enfriado con hielo para dar el compuesto del título (3,84 g, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,18 (m, 5H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 1,80-1,52 (m, 7H), 1,37-1,08 (m, 4H), 1,00-0,87 (m, 2H).

Etapa 3: (R)-4-bencil-3-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoilo)oxazolidin-2-ona: se disolvió (R)-4-bencil-3-(3-ciclohexilpropanoilo)oxazolidin-2-ona (2,50 g, 7,93 mmol) en THF anhidro (40 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió NaHMDS (1 M en THF, 8,72 ml, 8,72 mmol) gota a gota y la solución de color amarillo se agitó a -78 °C durante 40 min. Se añadió yodometano (2,48 ml, 39,6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 21 h. Se añadió salmuera (10 ml) gota a gota y la temperatura se elevó a ta. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo usando DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron (separador de fases) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (1,66 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,17 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,78-1,58 (m a, 6H), 1,32-1,08 (m a, 8H), 0,96-0,82 (m a, 2H).

Etapa 4: ácido (R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoico: Se añadió una solución de hidróxido de litio (143 mg, 5,99 mmol) en agua (3 ml) a peróxido de hidrógeno 30 % p/p (3,06 ml, 29,9 mmol) a 0 °C y la solución se agitó. Después de 10 min, la mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoilo)oxazolidin-2-ona (990 mg, 2,99 mmol) en una mezcla de agua (10 ml) y THF (40 ml) a 0 °C y la solución se dejó calentar a ta durante 2 h antes de agitar a ta durante 14 h. Se añadió solución (ac.) saturada de tiosulfato sódico (35 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La solución se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 M_(ac.) a ~pH 2. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título (510 mg, 95 %) que se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,75-1,55 (m a, 5H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 5H), 1,04 (d, 3H), 0,91-0,77 (m, 2H).

Ácido 2: ácido (R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoico



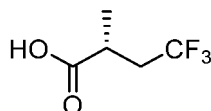
Etapa 1: (R)-4-bencil-3-(3-ciclobutilpropanoilo)oxazolidin-2-ona: se añadieron cloruro de pivaloilo (1,2 ml, 9,75 mmol) y después trietilamina (1,41 ml, 10,1 mmol) a una suspensión de ácido 3-ciclobutilpropanoico (500 mg, 3,90 mmol), (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (760 mg, 4,29 mmol) y cloruro de litio (331 mg, 7,80 mmol) en THF (10 ml) a -20 °C. Después de 30 min, la reacción se dejó calentar lentamente a ta antes de inactivarla mediante la adición de NaHCO_{3(ac.)} saturado (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (966 mg, 86 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,67 (ddt, J = 10,5, 6,9, 3,2 Hz, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,34 (sept., J = 7,8 Hz, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,69-1,60 (m, 2H).

Etapa 2: (R)-4-bencil-3-((R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoilo)oxazolidin-2-ona: se añadió NaHMDS (1 M en THF, 1,91 ml, 1,91 mmol) gota a gota a una solución de (R)-4-bencil-3-(3-ciclobutilpropanoilo)oxazolidin-2-ona (500 mg, 1,74 mmol) en THF (8,7 ml) a -78 °C y después de 90 min, se añadió yodometano (0,542 ml, 8,70 mmol) gota a gota. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante una noche antes de dejarla calentar lentamente a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl_(ac.) saturado (60 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml).

usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (360 mg, 68 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,91$ min, $m/z = 302$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,24 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,65 (ddt, $J = 10,3, 7,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,69 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 13,4, 9,6$ Hz, 1H), 2,33 (sept., $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,01 (dddt, $J = 19,0, 11,7, 7,7, 3,9$ Hz, 2H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,63 (tt, $J = 18,3, 9,0$ Hz, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa 3: ácido (R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoico: se añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,453 ml, 4,43 mmol) a una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (334 mg, 1,11 mmol) en THF (5,5 ml) y agua (5,5 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se añadió hidróxido de litio (53 mg, 2,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h antes de interrumpir la reacción mediante la adición de tiosulfato sódico_(ac.) saturado (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se concentró al vacío para eliminar el THF y la mezcla bifásica resultante se extrajo usando DCM (3 x 10 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 M_(ac.) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las extracciones etéreas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron cuidadosamente a 45 °C (no al vacío) y el residuo se secó a 30 kPa (300 mbar) (sin calor) durante 5 min para dar el compuesto del título (172 mg, 92 %) en forma de un aceite de color amarillo muy claro que contiene éter dietílico al 15 % p/p. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,45-2,30 (m, 2H), 2,05 (dt, $J = 19,1, 7,9, 3,9$ Hz, 2H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,67-1,48 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 3H).

Ácido 3: ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico

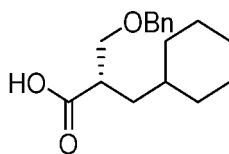


Etapa 1: (R)-4-bencil-3-(4,4,4-trifluorobutanoil)oxazolidin-2-ona: se añadieron cloruro de pivaloil (6,50 ml, 52,8 mmol) y después trietilamina (7,65 ml, 54,9 mmol) a una suspensión de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (3,00 g, 21,1 mmol), (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,74 g, 21,1 mmol) y cloruro de litio (1,79 g, 42,2 mmol) en THF (50 ml) a -20 °C. Después de 30 min, la reacción se dejó calentar lentamente a ta antes de inactivarla mediante la adición de $NaHCO_3$ _(ac.) saturado (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, el residuo se disolvió en DCM (75 ml) y se lavó con NH_3 _(ac.) al 15 %. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (2,04 g, 32 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,32 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,69 (ddt, $J = 9,5, 7,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,78 (dd, $J = 13,4, 9,6$ Hz, 1H), 2,64-2,47 (m, 2H).

Etapa 2: (R)-4-bencil-3-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona: NaHMDS (1 M en THF, 3,07 ml, 3,07 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (R)-4-bencil-3-(4,4,4-trifluorobutanoil)oxazolidin-2-ona (740 mg, 2,46 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C y después de 90 min, se añadió yodometano (0,765 ml, 12,3 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar lentamente a -20 °C y se agitó a -20 °C durante una noche. La reacción se interrumpió a -20 °C mediante la adición de NH_4Cl _(ac.) saturado (50 ml) y agua (50 ml). Después de calentar a ta, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (473 mg, 61 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,59$ min, $m/z = 316$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 13,4, 3,4$ Hz, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,19 (dq, $J = 15,5, 10,8, 4,8$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): δ 174,82, 152,97, 135,08, 129,57, 129,13, 127,62, 126,45 (c, $J = 276,9$ Hz), 66,47, 55,44, 37,99, 36,62 (c, $J = 28,7$ Hz), 32,52 (c, $J = 2,6$ Hz), 18,56.

Etapa 3: ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico: Se añadió una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,613 ml, 6,00 mmol) a una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)oxazolidin-2-ona (473 mg, 1,50 mmol) en THF (4 ml) y agua (4 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se añadió hidróxido de litio (72 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 70 min antes de interrumpir la reacción mediante la adición de tiosulfato sódico_(ac.) saturado (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta, se concentró al vacío para eliminar el THF y la mezcla bifásica resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 M_(ac.) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las extracciones del DCM ácido combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentró cuidadosamente a 50 °C (no al vacío) y el residuo se secó a 50 mbar (sin calor) durante 5 min para dar el compuesto del título (250 mg, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo muy claro que contiene un 8 % p/p de DCM. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 10,96 (s, 1H), 2,84 (h, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,69 (dq, $J = 15,1, 10,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,18 (dq, $J = 15,1, 10,6, 6,3$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

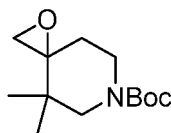
Ácido 4: ácido (S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoico



Etapa 1: (R)-4-bencil-3-((S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)oxazolidin-2-ona: en atmósfera de N₂, a una solución enfriada con hielo de (R)-4-bencil-3-(3-ciclohexilpropanoil)oxazolidin-2-ona (Ácido 1, etapa 2) (200 mg, 0,634 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió tetracloruro de titanio (76 µl, 0,698 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min antes de añadir trietilamina (97 µl, 0,698 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min antes de añadir clorometil éter de bencilo (0,106 ml, 0,761 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h antes de inactivarla con NH₄Cl_(ac.) saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl_(ac.) saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se pasó a través de un separador de fases, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (223 mg, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): T_R = 2,21 min, m/z = 436 [M+H]⁺.

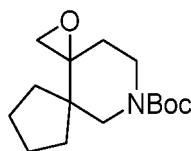
Etapa 2: ácido (S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoico: Una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,209 ml, 2,05 mmol) se añadió a una solución de (R)-4-bencil-3-((S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)oxazolidin-2-ona (223 mg, 0,512 mmol) en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 0 °C y después de 5 min. se añadió hidróxido de litio (24,5 mg, 1,02 mmol). Después de 2 h, la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h más antes de interrumpir la reacción mediante la adición de tiosulfato sódico_(ac.) saturado (2 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío sin calentamiento para eliminar el THF. La mezcla bifásica resultante se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 2 mediante la adición de HCl 2 M_(ac.) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml) usando un separador de fases. Las extracciones del DCM en condiciones tanto básicas como ácidas se combinaron, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (73 mg, 51 %) en forma de una goma de color amarillo claro. LCMS (Método A): T_R = 1,71 min, m/z = 275 [M-H]⁻. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,46-7,07 (m, 5H), 4,55 (s, 1H), 3,63 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 2,83 (tt, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,39-1,03 (m, 6H), 0,97-0,78 (m, 2H).

Epóxido 1: 4,4-dimetil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-carboxilato de terc-butilo



Preparado según el procedimiento general 1 usando yoduro de trimetilsulfonio (561 mg, 2,75 mmol), hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 110 mg, 2,75 mmol) y 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,10 mmol) en DMSO (2,6 ml) para dar el compuesto del título (290 mg, >100 %) que se usó sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 1,47 min, m/z = 142 [M-Boc+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,84-3,74 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,47 (d, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (d, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Epóxido 2: 1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-carboxilato de terc-butilo

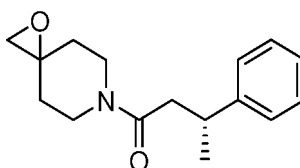


Etapa 1: 10-oxo-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: se añadió terc-butóxido de potasio (24,8 g, 221 mmol) en porciones a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 100 mmol) en tolueno (200 ml) en un RBF de 3 bocas de 1 l equipado con un condensador de reflujo en atmósfera de N₂ a ta. Después de 1 h, se añadió 1,4-dibromobutano (12,0 ml, 100 mmol) gota a gota durante 15 min y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con 1:1 de NH₄Cl_(ac.) saturado/agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (8,26 g, 32 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,52 min, m/z = 198 [M-butenol+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2: 1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-carboxilato de terc-butilo: A una suspensión de yoduro de

trimetilsulfonio (18,8 g, 92,1 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,68 g, 92,1 mmol) en porciones durante 15 min. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h más antes de añadir una solución de 10-oxo-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (15,6 g, 61,4 mmol) en DMF (100 ml) gota a gota durante 30 min usando un embudo de goteo de presión igualada. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días y se inactivó lentamente mediante la adición de agua (20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío, se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (14,0 g, 85 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,57 (s, 2H), 3,35-3,16 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,78-1,21 (m, 10H (la señal se superpone con HDO)).

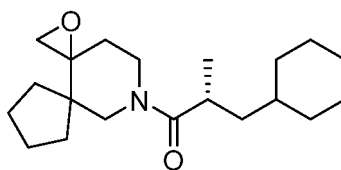
Epóxido 3: (R)-3-fenil-1-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)butan-1-ona



Etapla 1: (R)-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-ona: se suspendió clorhidrato de piperidin-4-ona (1,70 g, 12,6 mmol) en DCM (15 ml). Se añadieron EDC (2,89 g, 15,1 mmol) y DMAP (153 mg, 1,26 mmol) a la suspensión en agitación, seguido de DIPEA (11 ml, 62,7 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de ácido (R)-3-fenilbutanoico (2,47 g, 15,1 mmol) en DCM (10 ml). Después de 20 h, se añadió una porción más de EDC (2,89 g, 15,1 mmol). La reacción se agitó durante 4 h más, después se inactivó mediante la adición de bicarbonato de amonio saturado (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (2,93 g, 95 %). LCMS (Método B): T_R = 1,07 min, *m/z* = 246 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,13 (m, 5H), 4,30-4,03 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 3,46 (tdd, 2H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,82-2,61 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,54-1,33 (m, 2H).

Etapla 2: (R)-3-fenil-1-(1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)butan-1-ona: preparada según el procedimiento general 1 usando yoduro de trimetilsulfonio (6,09 g, 29,9 mmol), hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,19 g, 29,9 mmol) y (R)-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-ona (2,93 g, 11,9 mmol) en DMSO (15 ml) para dar el compuesto del título (2,68 g, 87 %). LCMS (Método B): T_R = 1,02 min, *m/z* = 260 [M+H]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,14 (m, 5H), 4,30-3,95 (m, 1H), 3,69-3,18 (m, 4H), 2,84-2,47 (m, 4H), 1,87-1,66 (m, 2H), 1,51-1,31 (m, 2H), 1,37 (d, 3H).

Epóxido 4: (2R)-3-ciclohexil-1-(1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-il)-2-metilpropan-1-ona



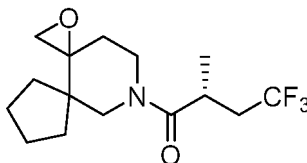
Etapla 1: 7-azaespiro[4.5]decan-10-ona: a una solución en agitación de 10-oxo-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (3,68 g, 14,5 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (11,1 ml, 145 mmol) a ta. Después de 2 h, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó usando cartuchos SCX-2 equilibrados previamente de 3 x 10 g (lavados usando solución de MeOH al 20 %/DCM, eluyendo con solución 7 M al 20 % de NH₃MeOH/DCM). Las fracciones básicas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,14 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Etapla 2: (R)-7-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-ona: a una solución en agitación del ácido 1 (2,8 g, 16,4 mmol) y DIPEA (9,54 ml, 54,8 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió HATU (7,81 g, 20,6 mmol) a ta. Después de 15 min, se añadió 7-azaespiro[4.5]decan-10-ona (2,1 g, 13,7 mmol). Después de 2,5 h, se añadieron solución de NaHCO₃(ac.) y más DCM y la solución bifásica resultante se separó y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (3,15 g, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 1,87 min, *m/z* = 306 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,97-3,42 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,04-1,84 (m a, 2H), 1,78-1,59 (m a, 10H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,34-1,07 (m, 8H), 0,96-0,81 (m a, 2H).

Etapla 3: (2R)-3-ciclohexil-1-(1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-il)-2-metilpropan-1-ona: a una solución en

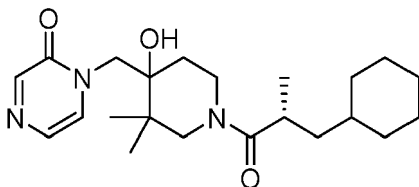
agitación de yoduro de trimetilsulfonio (2,42 g, 11,9 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 474 mg, 11,9 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 50 min antes de añadir una solución de (R)-7-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-ona (2,41 g, 7,91 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota para proporcionar una solución de color amarillo. Después de 16 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron usando agua (x 3), NaHCO_{3(ac.)} saturado y salmuera y se secaron (separador de fases). Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,18 g, 86 %). LCMS (Método A): T_R = 2,00 min, *m/z* = 320 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,00-3,19 (m, 4H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,88-1,55 (m a, 11H), 1,51-1,29 (m, 4H), 1,28-1,06 (m a, 8H), 0,94-0,80 (m a, 3H).

Epóxido 5: (2R)-1-(1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-il)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ona



El compuesto del título se preparó según el procedimiento para el epóxido 4 salvo porque en la etapa 2, se usó el ácido 3 en lugar del ácido 1.

Ejemplo 1: 1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

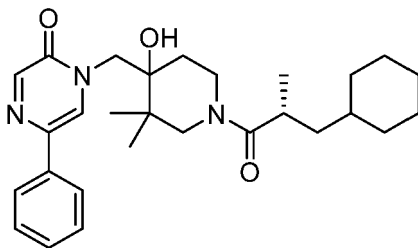


Etapa 1: 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando pirazin-2(1H)-ona (30 mg, 0,312 mmol), el epóxido 1 (98 mg, 0,406 mmol) y carbonato de cesio (204 mg, 0,624 mmol) en NMP (1 ml), se calentó a 80 °C durante 3 h para dar el compuesto del título (50 mg, 47 %). LCMS (Método A): T_R = 1,15 min, *m/z* = 338 [M+H]⁺; 282 [M-buteno+H]⁺.

Etapa 2: 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,148 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (35 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): T_R = 0,37 min, *m/z* = 238 [M+H]⁺.

Etapa 3: 1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (50 mg, 0,211 mmol), el ácido 1 (43 mg, 0,253 mmol), HATU (120 mg, 0,316 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,843 mmol) en DCM (3 ml) para dar el compuesto del título (32 mg, 37 %). LCMS (Método B): T_R = 1,29 min, *m/z* = 390 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,3, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 2H), 1,74-1,39 (m, 7H), 1,26-0,75 (m, 18H).

Ejemplo 2: 1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1H)-ona



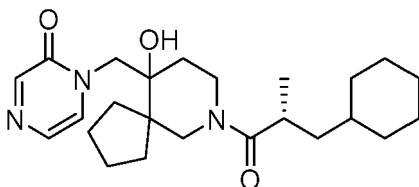
Etapa 1: 4-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-bromopirazin-2(1H)-ona (2,62 g, 15 mmol), el epóxido 1 (3,98 g, 16,5 mmol) y DIPEA (13,1 ml, 75 mmol) en NMP (30 ml), se calentó a 110 °C durante 20 h para dar el compuesto del título (850 mg, 13 %). LCMS (Método B): T_R = 1,18 min, *m/z* = 316, 318 [M-Boc+H]⁺.

Etapa 2: 5-bromo-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, 2,04 mmol), DCM (10 ml) y TFA (5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (510 mg, 79 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,41$ min, $m/z = 316, 318$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-bromo-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (510 mg, 1,61 mol), el ácido 1 (302 mg, 1,77 mmol), HATU (736 mg, 1,94 mmol) y DIPEA (0,85 ml, 4,84 mmol) en DCM (10 ml) para dar el compuesto del título (600 mg, 79 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,44$ min, $m/z = 468, 470$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: 1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-fenilpirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 5 usando 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (40 mg, 85,4 μ mol), ácido fenilborónico (31,2 mg, 0,256 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9,87 mg, 8,50 μ mol) y K_3PO_4 (90,6 mg, 0,427 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (29 mg, 69 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,79$ min, $m/z = 466$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,84-3,62 (m, 2H), 3,37-3,13 (m, ^1H (señal oscurecida por HDO)), 3,03-2,75 (m, 2H), 1,78-1,38 (m, 7H), 1,31-0,73 (m, 18H).

Ejemplo 3: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

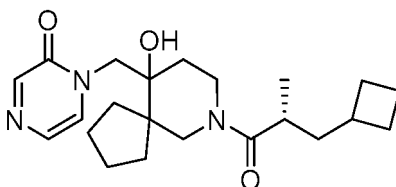


Etapa 1: 10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando pirazin-2(1H)-ona (100 mg, 1,04 mmol), el epóxido 2 (362 mg, 1,35 mmol) y carbonato de cesio (678 mg, 2,08 mmol) en DMF (3 ml), se calentó a 80 °C durante 2 h para dar el compuesto del título (120 mg, 31 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,61$ min, $m/z = 364$ $[M+H]^+$; 308 $[M-buteno+H]^+$.

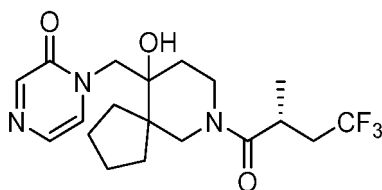
Etapa 2: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,330 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (80 mg, 92 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,29$ min, $m/z = 264$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (20 mg, 75,9 μ mol), el ácido 1 (15,5 mg, 91,1 μ mol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) y DIPEA (53 μ l, 0,304 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (21 mg, 64 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,40$ min, $m/z = 416$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,56 (td, $J = 26,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,71-3,10 (m, 5H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,72-1,03 (m, 20H), 0,94 (dt, $J = 11,1, 6,6$ Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 4: 1-((7-((R)-3-ciclobutil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

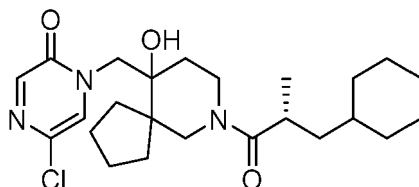


Preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (20 mg, 75,9 μ mol), el ácido 2 (13,0 mg, 91,1 μ mol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) y DIPEA (53 μ l, 0,304 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (16 mg, 53 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,20$ min, $m/z = 388$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (dd, $J = 2,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 17,7, 3,2$ Hz, 1H), 4,56 (td, $J = 14,2, 13,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,79-3,50 (m, 2H), 3,47-3,15 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)), 2,76-2,62 (m, ^1H (señal oscurecida por el satélite DMSO)), 2,19 (dp, $J = 15,3, 7,8$ Hz, 1H), 2,02-1,45 (m, 12H), 1,45-1,07 (m, 6H), 0,94 (dt, $J = 12,6, 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 5: 1-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona

5 Preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (20 mg, 75,9 μ mol), el ácido 3 (14,2 mg, 91,1 μ mol), HATU (43,3 mg, 0,114 mmol) y DIPEA (53 μ l, 0,304 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (18,5 mg, 57 %). LCMS (Método A): T_R = 1,00 min, m/z = 402 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 4,3, 2,2 Hz, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 3,72-2,99 (m, 5H (señal oscurecida por HDO)), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,25 (dq, J = 15,9, 11,7, 4,4 Hz, 1H), 2,02-1,81 (m, 1H), 1,77-1,47 (m, 5H), 1,47-1,03 (m, 8H).

Ejemplo 6: 5-cloro-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona



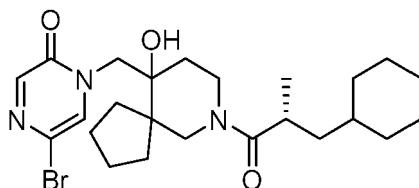
20 *Etapas 1:* 10-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-cloropirazin-2(1H)-ona (120 mg, 0,919 mmol), el epóxido 2 (246 mg, 0,919 mmol) y DIPEA (0,803 ml, 4,60 mmol) en NMP (1,2 ml), se calentó a 110 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (36 mg, 9 %). LCMS (Método A): T_R = 1,41 min, m/z = 342, 344 $[M-buteno+H]^+$.

25 *Etapas 2:* 5-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (36 mg, 90,5 μ mol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (21 mg, 78 %). LCMS (Método A): T_R = 0,35 min, m/z = 298, 300 $[M+H]^+$.

Etapas 3: 5-cloro-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona:

30 preparado según el procedimiento general 4 usando 5-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (20 mg, 67,2 μ mol), el ácido 1 (13,7 mg, 80,6 μ mol), HATU (38,3 mg, 0,101 mmol) y DIPEA (47 μ l, 0,269 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (27,3 mg, 87 %). LCMS (Método B): T_R = 1,66 min, m/z = 450, 452 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 15,7, 6,3 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 2H), 3,47-3,06 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,72-1,02 (m, 20H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,82 (s, 2H).

Ejemplo 7: 5-bromo-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona



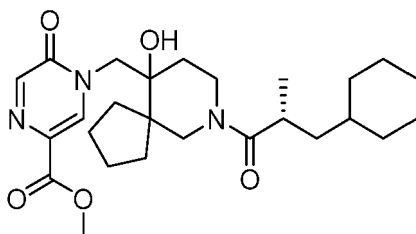
45 *Etapas 1:* 10-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-bromopirazin-2(1H)-ona (140 mg, 0,800 mmol), el epóxido 2 (214 mg, 0,800 mmol) y DIPEA (0,700 ml, 4,00 mmol) en NMP (1,1 ml), se calentó a 110 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (34 mg, 9 %). LCMS (Método A): T_R = 1,45 min, m/z = 386, 388 $[M-buteno+H]^+$.

Etapas 2: 5-bromo-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el

procedimiento general 3 usando
 10-((5-bromo-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, 76,9 μ mol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (21 mg, 79 %). LCMS (Método A): T_R = 0,39 min, m/z = 342, 344 $[M+H]^+$.

Etap 3:
 5-bromo-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-bromo-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (20 mg, 58,4 μ mol), el ácido 1 (11,9 mg, 70,1 μ mol), HATU (33,3 mg, 87,7 μ mol) y DIPEA (41 μ l, 0,234 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (23,7 mg, 78 %). LCMS (Método B): T_R = 1,67 min, m/z = 494, 496 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 16,1, 6,3 Hz, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 3,71-3,15 (m, 5H (señal oscurecida por HDO)), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 1H), 1,71-1,03 (m, 20H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,90-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 8:
4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo

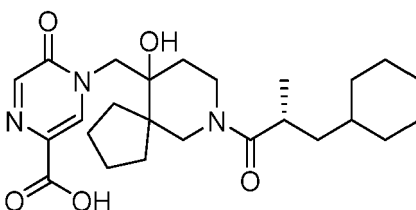


Etap 1: 10-hidroxi-10-((5-(metoxicarbonil)-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,649 mmol), el epóxido 2 (173 mg, 0,649 mmol) y DIPEA (0,567 ml, 3,24 mmol) en NMP (0,9 ml), se calentó a 110 °C durante 18 h para dar el compuesto del título (108 mg, 39 %). LCMS (Método A): T_R = 1,25 min, m/z = 422 $[M+H]^+$; 366 $[M-buteno+H]^+$.

Etap 2: 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo: preparado según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((5-(metoxicarbonil)-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (108 mg, 0,256 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (81 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): T_R = 0,31 min, m/z = 322 $[M+H]^+$.

Etap 3:
 4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo: preparado según el procedimiento general 4 usando 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (81 mg, 0,252 mmol), el ácido 1 (51,5 mg, 0,303 mmol), HATU (144 mg, 0,378 mmol) y DIPEA (0,176 ml, 1,01 mmol) en DCM (3 ml) para dar el compuesto del título (108 mg, 88 %). LCMS (Método B): T_R = 1,51 min, m/z = 474 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,47-3,17 (m, 2H (señal oscurecida por HDO)), 3,21 (c, J = 12,1, 11,0 Hz, 1H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 1H), 1,74-1,02 (m, 20H), 0,94 (dt, J = 14,7, 6,4 Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 9: ácido
4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo



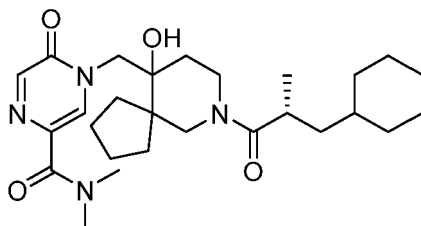
A una solución de
 4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de metilo (97 mg, 0,205 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió hidróxido sódico_(ac.) 2 M (1,00 ml, 4,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se

repartió entre éter dietílico y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 M_(ac.) hasta <pH 4. La suspensión acuosa se extrajo con EtOAc (x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de HCO₂H al 0,1 % v/v en MeOH en HCO₂H al 0,1 % v/v en EtOAc) para dar el compuesto del título (90 mg, 94 %). LCMS (Método B): T_R = 1,37 min, *m/z* = 460 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,90 (dd, *J* = 13,6, 5,9 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 25,1, 12,7 Hz, 1H), 3,72-3,06 (m, 5H (señal oscurecida por HDO)), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 1H), 1,76-1,01 (m, 20H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,89-0,76 (m, 2H).

Ejemplo

10:

4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxamida

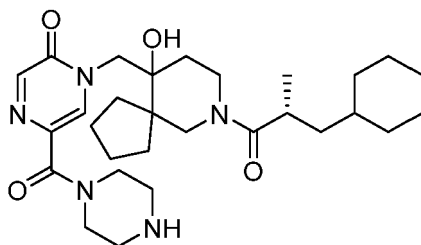


Preparada según el procedimiento general 4 usando ácido 4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxílico (30 mg, 65,3 μmol), dimetilamina (2 M en THF, 39,2 μl, 0,78,3 μmol), HATU (32,3 mg, 84,9 μmol) y DIPEA (32,4 μl, 0,196 mmol) en DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (21,6 mg, 67 %). LCMS (Método A): T_R = 1,50 min, *m/z* = 487 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,85 (dd, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 4,60 (dt, *J* = 27,1, 13,5 Hz, 1H), 3,71-2,78 (m, 12H (señal oscurecida por HDO)), 2,10-1,81 (m, 1H), 1,73-1,03 (m, 20H), 0,99-0,91 (m, 3H), 0,90-0,74 (m, 2H).

Ejemplo

11:

1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazin-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona



Etapa

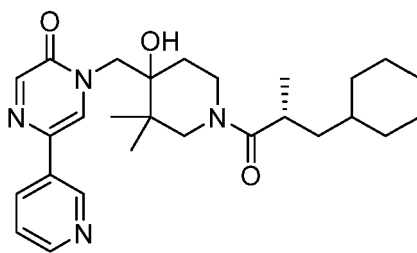
1:

4-4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 4 usando ácido 4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxílico (30 mg, 65,3 μmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,6 mg, 78,3 μmol), HATU (32,3 mg, 84,9 μmol) y DIPEA (34,2 μl, 0,196 mmol) en DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (39 mg, 95 %). LCMS (Método A): T_R = 1,76 min, *m/z* = 628 [M+H]⁺; 572 [M-buteno+H]⁺.

Etapa

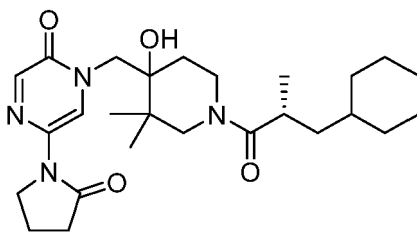
2:1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piperazin-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 71,7 μmol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml). El producto en bruto se purificó por SCX-2 seguido de cromatografía ultrarrápida (Biotage KP-NH, 0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (12,2 mg, 32 %). LCMS (Método A): T_R = 1,09 min, *m/z* = 528 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,84 (dd, *J* = 14,1, 7,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 26,4, 13,3 Hz, 1H), 3,72-3,08 (m, 10H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,72 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,00-1,81 (m, 1H), 1,76-1,02 (m, 20H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,90-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 12: 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1*H*)-ona



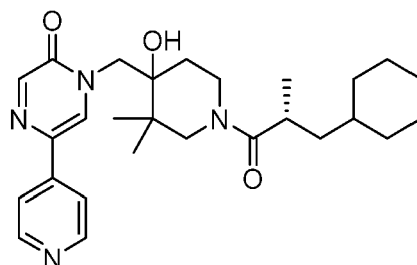
Preparada según el procedimiento general 5 usando 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (40 mg, 85,4 μ mol), ácido piridin-3-ilborónico (31,5 mg, 0,256 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,87 mg, 8,50 μ mol) y K₃PO₄ (90,6 mg, 0,427 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (18 mg, 43 %). LCMS (Método A): T_R = 1,16 min, *m/z* = 467 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 2H), 3,36-3,13 (m, ¹H (señal oscurecida por HDO)), 3,02-2,74 (m, 2H), 1,77-1,39 (m, 7H), 1,30-0,73 (m, 18H).

Ejemplo 13:
1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2-oxopirrolidin-1-il)pirazin-2(1H)-ona



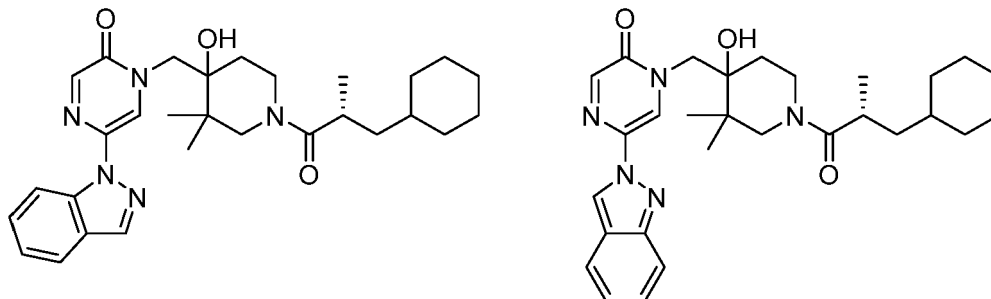
Una solución de Pd₂(dba)₃ (1,6 mg, 1,70 μ mol) y XantPhos (3,0 mg, 5,10 μ mol) en 1,4-dioxano desgasificado previamente (nitrógeno burbujeado) (0,8 ml) se añadió a una mezcla de 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (40 mg, 85,4 μ mol), pirrolidin-2-ona (7,8 μ l, 0,103 mmol) y carbonato de cesio (39,0 mg, 0,120 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a ta antes de verterlo sobre 1:1 de agua/salmuera. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x 3), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) y se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,6 mg, 11 %). LCMS (Método A): T_R = 1,66 min, *m/z* = 473 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44-8,40 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,05 (pt, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 2H), 1,74-1,38 (m, 8H), 1,26-0,74 (m, 19H).

Ejemplo 14:
1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1H)-ona



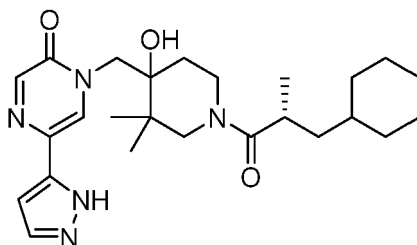
Preparada según el procedimiento general 5 usando 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (40 mg, 85,4 μ mol), ácido piridin-4-ilborónico hidrato (36,1 mg, 0,256 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,9 mg, 8,50 μ mol) y K₃PO₄ (90,6 mg, 0,427 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (14,7 mg, 36 %). LCMS (Método A): T_R = 1,25 min, *m/z* = 467 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,62 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 2H), 3,36-3,11 (m, ¹H (señal oscurecida por HDO)), 3,01-2,73 (m, 2H), 1,77-1,39 (m, 7H), 1,26-0,73 (m, 18H).

Ejemplo 15 y ejemplo 16:
 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-indazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona y
 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(2*H*-indazol-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona



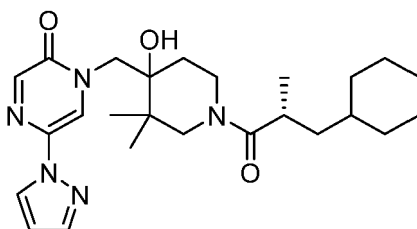
1,4-dioxano (1,7 ml) y *trans*-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexan-1,2-diamina (13,5 µl, 85,4 µmol) se añadieron a un recipiente que contenía 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (40 mg, 85,4 µmol), 1*H*-indazol (10,1 mg, 85,4 µmol), yoduro de cobre (I) (16,3 mg, 85,4 µmol) y K₂CO₃ (23,6 mg, 0,171 mmol). El recipiente se lavó abundantemente con N₂, se cerró herméticamente y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se vertió sobre agua (30 ml) e hidróxido de amonio(ac.) al 28-30 % (4 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x 3), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) y se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar una mezcla 2:1 de los compuestos del título (4,7 mg, 10 %). LCMS (Método A): T_R = 2,12 min, *m/z* = 506 [M+H]⁺. Este material se aisló en forma de una mezcla de regioisómeros a y b en una proporción 2:1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H_b), 8,53-8,50 (m, 1H_b), 8,37 (s, 1H_a), 8,23-8,06 (m, 3H_a y 1H_b), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H_a), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H_b), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H_b), 7,52-7,48 (m, 1H_a), 7,35-7,31 (m, 1H_b), 7,30-7,25 (m, 1H_a), 7,13-7,09 (m, 1H_b), 5,01-4,98 (m, 1H_b), 4,94 (s, 1H_a), 4,62-2,78 (m, 7H_a y 7H_b (las señales se superponen con HDO)), 1,78-0,76 (m, 24H_a y 24H_b).

Ejemplo 17:
 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-5-il)pirazin-2(1*H*)-ona



Preparada según el procedimiento general 5 usando 5-bromo-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,107 mmol), ácido (1*H*-pirazol-5-il)borónico (23,9 mg, 0,214 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (8,7 mg, 10,7 µmol) y carbonato sódico (33,9 mg, 0,320 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (7,2 mg, 14 %). LCMS (Método A): T_R = 1,60 min, *m/z* = 456 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (s, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,64-6,52 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 3,90-3,08 (m, 5H (la señal se superpone con HDO)), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,77-1,03 (m, 18H), 1,01-0,89 (m, 3H), 0,89-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 18:
 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2(1*H*)-ona



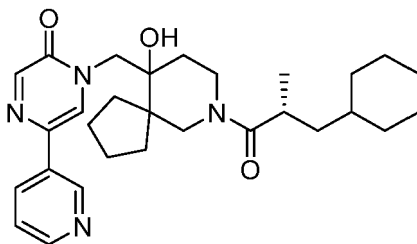
Preparada de forma similar a la del ejemplo 15 usando

5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (40 mg, 85,4 μ mol), 1H-pirazol (5,8 mg, 85,4 μ mol), yoduro de cobre (I) (16,3 mg, 85,4 μ mol), trans-*N*¹,*N*²-dimetilciclohexan-1,2-diamina (13,5 μ l, 85,4 μ mol) y K₂CO₃ (23,6 mg, 0,171 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 ml) para dar el compuesto del título (0,9 mg, 2 %). LCMS (Método A): T_R = 1,57 min, *m/z* = 456 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,53 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,36-3,14 (m, ¹H (señal oscurecida por HDO)), 3,02-2,76 (m, 2H), 1,75-1,39 (m, 7H), 1,31-0,71 (m, 18H).

Ejemplo

19:

10 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-3-il)pirazin-2(1H)-ona

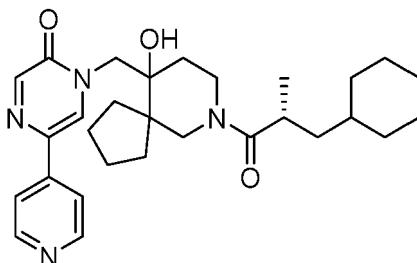


Preparada según el procedimiento general 5 usando
 15 5-bromo-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (10 mg, 20,2 μ mol), ácido piridin-3-ilborónico (7,5 mg, 60,7 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (2,3 mg, 2,00 μ mol) y K₃PO₄ (21,5 mg, 0,101 mmol) en 1,4-dioxano (0,125 ml) y agua (0,05 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (3,8 mg, 37 %). LCMS (Método B): T_R = 1,19 min, *m/z* = 493 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H),
 20 8,21-8,14 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 1H), 3,75-3,53 (m, 2H), 3,48-3,03 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 1H), 1,81-1,02 (m, 20H), 0,95 (dt, *J* = 18,9, 6,1 Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).

Ejemplo

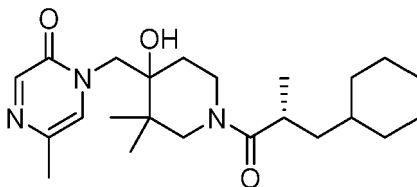
20:

25 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(piridin-4-il)pirazin-2(1H)-ona



Preparada según el procedimiento general 5 usando
 30 5-bromo-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (10 mg, 20,2 μ mol), ácido piridin-4-ilborónico monohidrato (8,6 mg, 60,7 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (2,3 mg, 2,00 μ mol) y K₃PO₄ (21,5 mg, 0,101 mmol) en 1,4-dioxano (0,125 ml) y agua (0,05 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (3,4 mg, 33 %). LCMS (Método B): T_R = 1,04 min, *m/z* = 493 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,64-8,59 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,71-4,56 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,47-3,05 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)),
 35 2,95-2,79 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 1H), 1,80-1,02 (m, 20H), 0,95 (dt, *J* = 19,2, 6,2 Hz, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 21: 1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-metilpirazin-2(1H)-ona



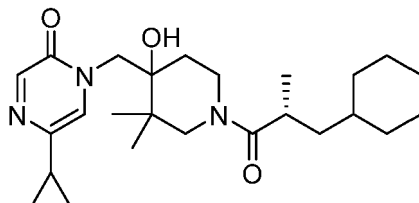
Preparada según el procedimiento general 5 usando
 5-cloro-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1H)-ona (100 mg, 0,236 mmol), trimetilboroxina (74 mg, 0,590 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (9,6 mg, 11,8 μ mol) y K₂CO₃ (130 mg, 0,943

mmol) en 1,4-dioxano (0,95 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (31,8 mg, 33 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,25$ min, $m/z = 404$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41-4,26 (m, 1H), 3,78-3,54 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 2H (señal oscurecida por HDO)), 3,01-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,75-1,39 (m, 7H), 1,23-1,02 (m, 6H), 0,95 (ddd, $J = 28,3, 12,9, 5,9$ Hz, 9H), 0,83 (p, $J = 11,7, 11,0$ Hz, 2H).

Ejemplo

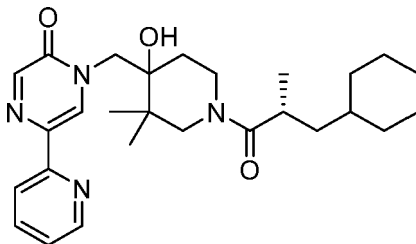
22:

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



Preparada según el procedimiento general 5 usando 5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,236 mmol), ácido ciclopropilborónico (81 mg, 0,943 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (9,6 mg, 11,8 μ mol) y K₂CO₃ (196 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano (0,75 ml) y agua (0,25 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (9,1 mg, 9 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,41$ min, $m/z = 430$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-7,90 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1,2H), 4,03 (dd, $J = 39,8, 13,0$ Hz, 0,8H), 3,80-3,54 (m, 2,6H), 3,34-3,14 (m, 1H (la señal se superpone con HDO)), 3,02-2,76 (m, 2,4H), 1,87 (tt, $J = 8,6, 4,9$ Hz, 1H), 1,74-1,40 (m, 7H), 1,22-0,76 (m, 18H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Ejemplo 23: 1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona



Etapas 1: 4-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-cloropirazin-2(1*H*)-ona (1,96 g, 15 mmol), el epóxido 1 (3,98 g, 16,5 mmol) y DIPEA (13,1 ml, 75 mmol) en NMP (30 ml), se calentó a 110 °C durante 20 h para dar el compuesto del título (1,00 g, 18 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,31$ min, $m/z = 316, 318$ $[M\text{-buteno}+H]^+$.

Etapas 2: 5-cloro-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-((5-cloro-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,69 mmol), DCM (10 ml) y TFA (5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (540 mg, 73 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,31$ min, $m/z = 272, 274$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: 5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-cloro-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (540 mg, 1,99 mmol), el ácido 1 (372 mg, 2,19 mmol), HATU (907 mg, 2,38 mmol) y DIPEA (1,04 ml, 5,96 mmol) en DCM (10 ml) para dar el compuesto del título (730 mg, 86 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,61$ min, $m/z = 424, 426$ $[M+H]^+$.

Etapas

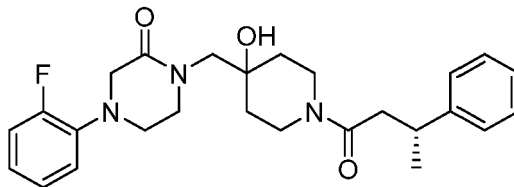
4:

1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(piridin-2-il)pirazin-2(1*H*)-ona: Una suspensión de

5-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (50 mg, 0,118 mmol), CsF (53,7 mg, 0,354 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,1 mg, 5,90 μ mol) en DME (1,18 ml) en un recipiente de reacción se purgó del O₂ burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 5 min antes de añadir 2-(tributylestanoil)piridina (46 μ l, 0,142 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (6,8 mg, 5,90 μ mol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-80 % de EtOAc en ciclohexano) y se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,2 mg, 7 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,31$ min, $m/z = 467$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,61-8,54 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (td, $J = 7,8,$

1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,1, 5,1$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,59-4,47 (m, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 1H (señal oscurecida por HDO)), 3,04-2,77 (m, 2H), 1,76-1,39 (m, 7H), 1,28-0,73 (m, 18H).

Ejemplo 24: (R)-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona

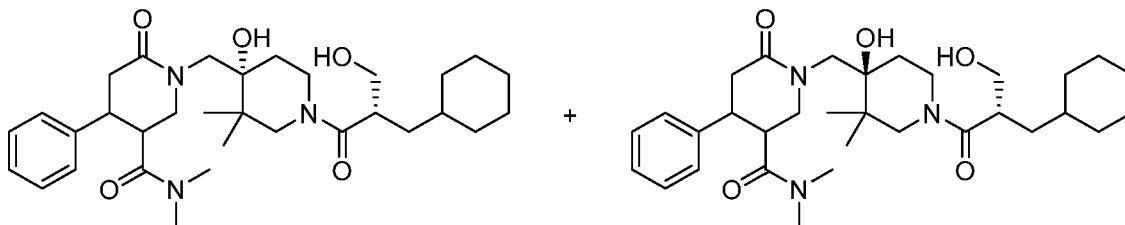


Etapas 1: (R)-4-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (64 mg, 0,318 mmol) se disolvió en DMF (1,0 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 15,1 mg, 0,347 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, se añadió el epóxido 3 (75 mg, 0,289 mmol) en forma de una solución en DMF (1,0 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La temperatura se aumentó a 80 °C. Después de 3 h, se añadieron más porciones de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,749 mmol) e hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 30 mg, 0,694 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C. Después de 3 h más, la mezcla se enfrió, se concentró al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo usando EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (27,0 mg, 20 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,26$ min, $m/z = 460$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: (R)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona: (R)-4-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27 mg, 58,7 μ mol) se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 min, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió a un cartucho SCX-2 equilibrado previamente de 2 g. La columna se lavó con MeOH, después se eluyó usando NH_3 2 M en MeOH y las fracciones amoniacales se concentraron para dar el compuesto del título (21 mg, 99 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,249$ min, $m/z = 360$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: (R)-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona: se disolvieron 1-bromo-2-fluorobenceno (10 μ l, 91,8 μ mol) y (R)-1-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoil)piperidin-4-il)metil)piperazin-2-ona (21 mg, 58,4 μ mol) en tolueno (1,0 ml). Se añadió carbonato de cesio (50 mg, 0,153 mmol), seguido de XPhos (5,8 mg, 12,0 μ mol) y la mezcla se desgasificó. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (5,6 mg, 6,12 μ mol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (10-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc; seguido de columna KP-NH de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (3,5 mg, 13 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,35$ min, $m/z = 454$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,24-7,35 (m, supuesto 6H, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 7,10 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,55 (m, supuesto 2H, parcialmente oscurecido por la señal de agua), 1,40 (m, 4H), 1,25 (m, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).

Ejemplo 25 y ejemplo 26:
1-(((R)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida y
1-(((S)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida



Etapas 1: 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo: Una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (25,0 g, 114 mmol) y acetato sódico (46,6 g, 568 mmol) en ácido acético (325 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua (650 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración. El precipitado se lavó con agua (6 x 100 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (18,7 g, 81 %) en forma de un sólido de color beis claro. LCMS (Método A): $T_R = 0,73$ min, $m/z = 202, 204$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12,40 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla 2: 6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo: preparado según el procedimiento general 5 usando 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 9,92 mmol), ácido fenilborónico (1,81 g, 14,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (420 mg, 0,496 mmol) y carbonato sódico (2,10 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (12 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (1,77 g, 73 %). LCMS (Método A): T_R = 0,91 min, m/z = 244 [M+H]⁺.

Etapla 3: 1-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,77 g, 7,28 mmol), el epóxido 1 (1,93 g, 8,00 mmol) y carbonato de cesio (3,56 g, 10,9 mmol) en DMF (30 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (2,15 g, 61 %). LCMS (Método A): T_R = 1,75 min, m/z = 485 [M+H]⁺.

Etapla 4: ácido 1-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: a una solución en agitación de 1-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,06 mmol) en THF (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido sódico_(ac.) 4 M (2,58 ml, 10,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche a esta temperatura. La solución se dejó enfriar a ta y el volumen del disolvente se redujo a presión reducida. La mezcla se acidificó con HCl 2 M_(ac.) y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (937 mg, 99 %). LCMS (Método A): T_R = 1,31 min, m/z = 457 [M+H]⁺.

Etapla 5: 4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 4 usando ácido 1-((1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (274 mg, 0,600 mmol), dimetilamina (2 M en THF, 0,360 ml, 0,720 mmol), HATU (274 mg, 0,720 mmol), DIPEA (0,419 ml, 2,40 mmol) y en DCM (12 ml) a ta durante 90 min para dar el compuesto del título (284 mg, 97 %). LCMS (Método A): T_R = 1,20 min, m/z = 484 [M+H]⁺.

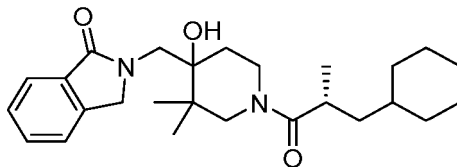
Etapla 6: 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: Una solución de 4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (284 mg, 0,587 mmol) en TFA (3 ml) y DCM (6 ml) se agitó durante 10 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 5 g (equilibrado previamente con y después lavado usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (199 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,39 min, m/z = 384 [M+H]⁺.

Etapla 7: 1-((1-((S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (65 mg, 0,155 mmol), el ácido 4 (43 mg, 0,155 mmol), HATU (65 mg, 0,170 mmol), DIPEA (0,108 ml, 0,619 mmol) y DCM (3 ml) para dar el compuesto del título (57 mg, 56 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,73, 1,76 min (2 diaestereoisómeros), m/z = 642 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,87-7,69 (m, 1H), 7,61-7,08 (m, 10H), 6,51-6,39 (m, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 4,53-4,30 (m, 3H), 4,20-3,99 (m, 1H), 3,93-3,63 (m, 3H), 3,59-3,38 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,06-2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,77-1,48 (m, 6H), 1,49-1,33 (m, 1H), 1,23-1,06 (m, 7H), 1,00-0,74 (m, 7H).

Etapla 8: 1-(((R)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida y 1-(((S)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida: Una solución de 1-((1-((S)-3-(benciloxi)-2-(ciclohexilmetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (52 mg, 81,0 μmol) en MeOH (5 ml) se redujo usando un H-Cube® (1 mlmin⁻¹, 60 °C, H₂ puro). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar una mezcla de productos que se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar 1-(((R)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida (3,4 mg, 7 %) y 1-(((S)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida (2,7 mg, 6 %) ambos en forma de sólidos incoloros después de liofilización. 1-(((R)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida: LCMS (Método A): T_R = 1,27 min, m/z = 556 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,33-7,18 (m, 3H), 7,11-7,02 (m, 2H), 4,79 (s, 0,4H), 4,68 (s, 0,6H), 4,56 (t, J = 5,5 Hz, 0,6H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 0,4H), 4,01-3,93 (m, 0,6H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1,4H), 3,69-3,47 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 6H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,50-1,32 (m, 2H),

1,31-1,20 (m, 2H), 1,20-1,01 (m, 5H), 0,98-0,78 (m, 7H).
 1-(((S)-1-((S)-3-ciclohexil-2-(hidroximetil)propanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxamida: LCMS (Método A): $T_R = 1,29$ min, $m/z = 556$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,33-7,20 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 4,81 (s, 0,4H), 4,68 (s, 0,6H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 0,6H), 3,85-3,74 (m, 1,4H), 3,68-3,49 (m, 4H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 6H), 1,79-0,74 (m, 21H).

Ejemplo 27: 2-(((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona

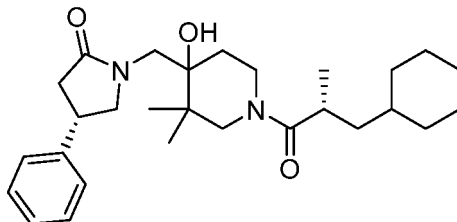


Etapas 1: 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((1-oxoisoindolin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando isoindolin-1-ona (100 mg, 0,751 mmol), el epóxido 1 (235 mg, 0,976 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1,50 mmol) en DMF (2 ml), se calentó a 80 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (35 mg, 12 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,34$ min, $m/z = 375$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((1-oxoisoindolin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 93,5 μ mol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (22 mg, 85 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,37$ min, $m/z = 275$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: 2-(((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona (22 mg, 80,2 μ mol), el ácido 1 (16,4 mg, 96,2 μ mol), HATU (45,7 mg, 0,120 mmol) y DIPEA (56 μ l, 0,321 mmol) en DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (16,8 mg, 46 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,57$ min, $m/z = 427$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,68 (dd, $J = 7,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,48 (ddd, $J = 8,0, 5,7, 2,7$ Hz, 1H), 4,81 (ddd, $J = 18,2, 13,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 3,97-3,59 (m, 2H), 3,51-3,08 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)), 3,01-2,85 (m, 1H), 1,75-1,31 (m, 8H), 1,26-0,75 (m, 17H).

Ejemplo 28: (4S)-1-(((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona



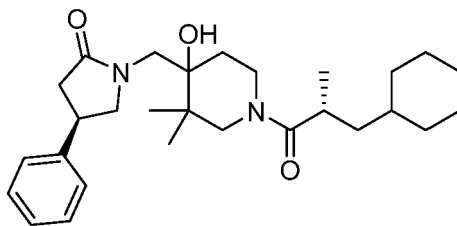
Etapas 1: 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((S)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: se añadió hidruo sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 27,3 mg, 0,682 mmol) a una solución de (S)-4-fenilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,620 mmol) en DMF (1,5 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de epóxido 1 (180 mg, 0,744 mmol) en DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió sobre 1:1 de agua/salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano, después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (160 mg, 64 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,55$ min, $m/z = 403$ $[M+H]^+$; 347 $[M-buteno+H]^+$.

Etapas 2: (4S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((S)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,398 mmol), DCM (3 ml) y TFA (1,5 ml), se agitó a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (92 mg, 76 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,58$ min, $m/z = 303$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: (4S)-1-(((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando (4S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona (20 mg, 66,1 μ mol), el ácido 1 (13,5 mg, 79,4 μ mol), HATU (37,7 mg, 99,2 μ mol) y DIPEA (46,2 μ l, 0,264 mmol) en DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (9,9 mg, 29 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,68$ min, $m/z = 455$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,37-7,21 (m, 5H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 4H), 3,46-2,86 (m, 6H (señal oscurecida por HDO)), 2,73-2,33 (m, 1H (señal oscurecida por DMSO y satélites)), 1,74-1,32 (m, 8H), 1,31-1,02 (m, 6H), 1,01-0,76 (m, 11H).

Ejemplo

29:

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

5

Etapa 1: 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((R)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 27,3 mg, 0,682 mmol) a una solución de (R)-4-fenilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,620 mmol) en DMF (1,5 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del epóxido 1 (180 mg, 0,744 mmol) en DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió sobre 1:1 de agua/salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (120 mg, 48 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,53$ min, $m/z = 403$ $[M+H]^+$; 347 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

10

15

Etapa 2: (4R)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-(((R)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,298 mmol), DCM (3 ml) y TFA (1,5 ml), se agitó a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (80 mg, 88 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,49$ min, $m/z = 303$ $[M+H]^+$.

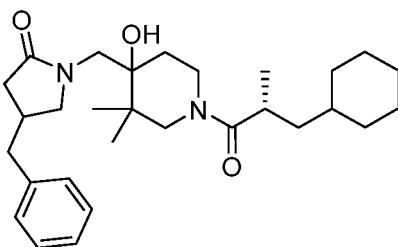
20

Etapa 3: (4R)-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando (4R)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona (80 mg, 0,265 mmol), el ácido 1 (49,5 mg, 0,291 mmol), HATU (121 mg, 0,317 mmol) y DIPEA (139 μ l, 0,794 mmol) en DCM (4 ml) para dar el compuesto del título (111 mg, 87 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,83$ min, $m/z = 455$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,37-7,27 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 4H), 3,45-2,85 (m, 6H (señal oscurecida por HDO)), 2,73-2,59 (m, 1H (señal oscurecida por satélite DMSO)), 2,47-2,35 (m, 1H (señal oscurecida por DMSO + satélite)), 1,73-1,34 (m, 8H), 1,23-1,02 (m, 5H), 0,99-0,77 (m, 11H).

25

Ejemplo 30: 4-bencil-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

30



Etapa 1: 4-((4-bencil-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 25,1 mg, 0,628 mmol) a una solución de 4-bencilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,571 mmol) en DMF (2,5 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución del epóxido 1 (165 mg, 0,685 mmol) en DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió sobre 1:1 de agua/salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (62 mg, 26 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,54$ min, $m/z = 417$ $[M+H]^+$; 361 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

35

40

Etapa 2: 4-bencil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-((4-bencil-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,144 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml), se agitó a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (31 mg, 68 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,31$ min, $m/z = 317$ $[M+H]^+$.

45

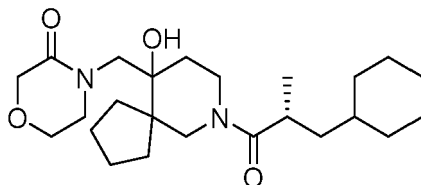
Etapa 3: 4-bencil-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 4-bencil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona (30 mg, 94,8 μ mol), el ácido 1 (19,4 mg, 0,114 mmol), HATU (54,1 mg, 0,142 mmol) y DIPEA (66,2 μ l, 0,379 mmol) en DCM (2,5 ml) para dar el compuesto del título

50

(32,8 mg, 69 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,74$ min, $m/z = 469$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,33-7,26 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 4,52-4,47 (m, 1H), 3,75-2,83 (m, 8H (señal oscurecida por HDO)), 2,78-2,55 (m, 4H (señal oscurecida por satélite DMSO)), 2,41-2,27 (m, 1H (señal oscurecida por satélite DMSO)), 2,05 (ddd, $J = 33,3, 15,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,71-1,02 (m, 13H), 0,99-0,75 (m, 11H).

5

Ejemplo 31: 4-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



10 *Etapa 1: 10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo:* se añadió carbonato de cesio (121 mg, 0,371 mmol) a una solución en agitación de morfolin-3-ona (25,0 mg, 0,247 mmol) y el epóxido 2 (72,7 mg, 0,272 mmol) en DMF (1,0 ml) en un recipiente de 4 ml. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre 1:1 de salmuera/agua y EtOAc, las capas se separaron, las fases acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (x 3), los extractos orgánicos combinados se secaron

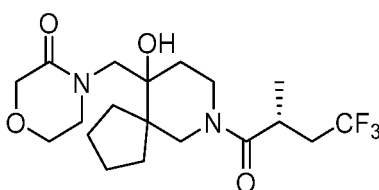
15 (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (46,0 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 *Etapa 2: clorhidrato de 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona:* se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,0 ml, 28,8 mmol) a 10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (44,0 mg, 0,119 mmol) y se agitó a ta. Después de 30 min, los disolventes se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (46,2 mg, >100 %) en forma de una goma incolora que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación.

25 *Etapa 3: 4-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona:* preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18,3 mg, 60,0 μ mol), el ácido 1 (10,2 mg, 60,0 μ mol), HATU (27,4 mg, 72,0 μ mol), DIPEA (31 μ l, 180 μ mol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (22,9 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,69$ min, $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4,74-4,60 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 3H), 3,88-2,77 (m, 9H, superposición con el pico de disolvente), 1,93-0,75 (m, 27H).

Ejemplo 32: 4-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



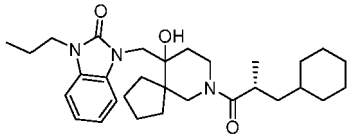
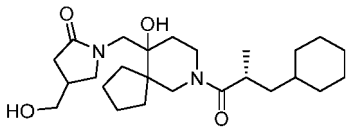
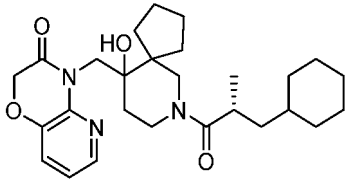
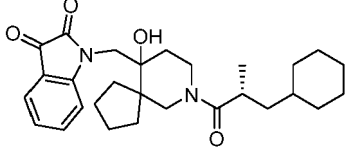
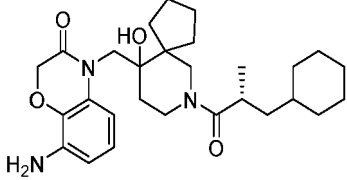
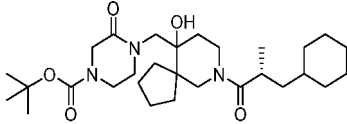
35

preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18,3 mg, 60,0 μ mol), el ácido 3 (9,4 mg, 60,0 μ mol), HATU (27,4 mg, 72,0 μ mol), DIPEA (31 μ l, 180 μ mol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (20,6 mg, 84 %)

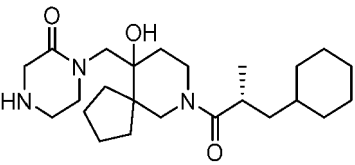
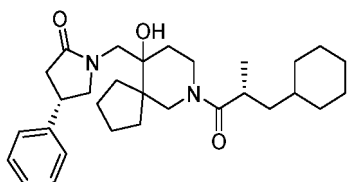
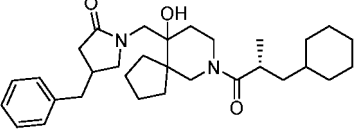
40 en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,21$ min, $m/z = 407$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 4,80-4,60 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 3H), 3,88-3,59 (m, 4H), 3,55-2,87 (m, 5H, superposición con el pico de disolvente), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,96-0,70 (m, 14H).

La tabla de ejemplos siguiente se preparó usando síntesis paralela según el procedimiento general 6, salvo por el

45 ejemplo 39 que fue el resultado de la desprotección de *N*-Boc del ejemplo 38 usando el procedimiento general 3.

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS (Método A): T _R , m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆):
33		1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)-3-propil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-ona	2,20 min, 496 [M+H] ⁺	
34		1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	1,47 min, 435 [M+H] ⁺	δ 4,80-4,40 (m, 2H), 3,87-2,73 (m, 9H), 2,40-0,7 (m, 31H).
35		4-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)-2 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	1,63 min, 470 [M+H] ⁺	
36		1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)indolin-2,3-diona	2,04 min, 467 [M+H] ⁺	
37		8-amino-4-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-ona	1,93 min, 484 [M+H] ⁺	
38		4-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)métil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,97 min, 520 [M+H] ⁺	

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS (Método A): T _R , m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):
39		1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona	1,25 min, 420 [M+H] ⁺	δ 4,80 (d, 0,5H), 4,72 (s, 1H), 4,03 (d, 0,5H), 3,98-3,93 (m, 0,5H), 3,89-3,81 (m, 0,5H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,52-2,76 (m, 10H (la señal se superpone con HDO)), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,68-1,34 (m, 14H), 1,18-1,04 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 3H), 0,87-0,78 (m, 2H).
40		(4 <i>S</i>)-1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpirrolidin-2-ona	1,96 min, 481 [M+H] ⁺	
41		4-bencil-1-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirrolidin-2-ona	2,04 min, 495 [M+H] ⁺	δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 4,60-4,44 (m, 1H), 3,90-2,99 (m, 6H), 2,97-2,55 (m, 5H), 2,44-2,28 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,70-1,01 (m, 21H), 1,00-0,74 (m, 5H)

La tabla de ejemplos siguiente se preparó usando síntesis paralela según el procedimiento general 7:

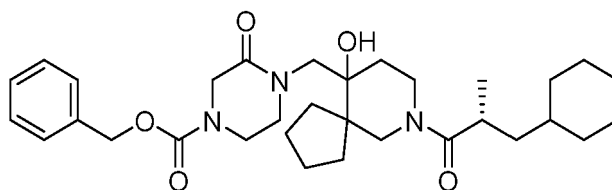
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T_R , m/z
42		2-((1-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona	1,33 min, 441 $[M+H]^+$
43		4-bencil-1-((1-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,42 min, 441 $[M+H]^+$
44		4-bencil-1-((4-hidroxi-3,3-dimetil-1-(3-fenilbutilanoil)piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,48 min, 463 $[M+H]^+$
45		4-bencil-1-((1-(3-ciclohexilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	1,59 min, 455 $[M+H]^+$
46		2-((1-(3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-2-azaespiro[4.5]decan-3-ona	1,56 min, 447 $[M+H]^+$

Ejemplo

47:

4-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo

5



10

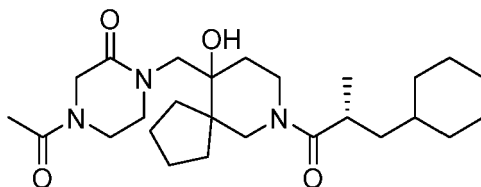
Etapas: 1: 10-((4-((benciloxi)carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (117 mg, 0,500 mmol), el epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol), *tert*-butóxido de potasio (67 mg, 0,600 mmol) y DMF (1 ml) a 80 °C durante 19,5 h para dar el compuesto del título (24,5 mg, 9 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): T_R = 1,62 min, m/z = 446 $[M-\text{buteno}+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,47-7,25 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,12-3,91 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,66-3,45 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,93 (d, J =

14,0 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,67-1,44 (m, 6H), 1,43-1,21 (m, 11H), 1,12-1,06 (m, 1H).

Etapas 2: 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo: Una solución de 10-((4-((benciloxi)carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (37 mg, 74,2 μ mol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó durante 10 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 2 g (equilibrado previamente con y después lavado usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (26,6 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,72 min, *m/z* = 402 [M+H]⁺.

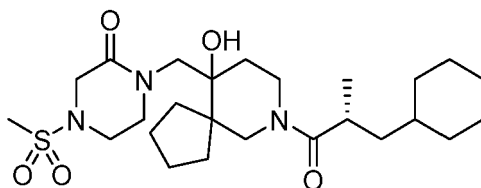
Etapas 3: 4-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo: preparado según el procedimiento general 4 usando 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de bencilo (26,6 mg, 66,3 μ mol), el ácido 1 (12,4 mg, 72,9 μ mol), HATU (27,7 mg, 0,0729 mmol) y DIPEA (46 μ l, 0,265 mmol) en DCM (1,3 ml) para dar el compuesto del título (37 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,83 min, *m/z* = 554 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,54-7,22 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,17-3,93 (m, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,67-3,06 (m, 6H (la señal se superpone con HDO)), 3,03-2,75 (m, 3H), 1,91-1,02 (m, 21H), 1,01-0,90 (m, 3H), 0,88-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 48:
4-acetil-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



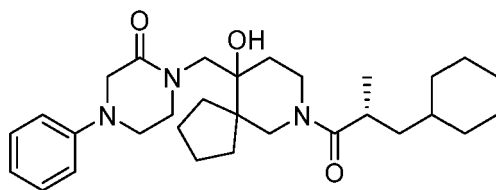
A una solución de 1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (5 mg, 11,9 μ mol) y trietilamina (17 μ l, 0,119 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió anhídrido acético (6 μ l, 59,6 μ mol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_{3(ac.)} saturado (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 4 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (4 mg, 69 %) en forma de un sólido de color beis después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,42 min, *m/z* = 462 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,67-4,56 (m, 1H), 4,20-3,92 (m, 3H), 3,83-2,77 (m, 10H (la señal se superpone con HDO)), 2,03 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,66-1,21 (m, 15H), 1,21-1,03 (m, 5H), 1,02-0,88 (m, 3H), 0,87-0,79 (m, 2H).

Ejemplo 49:
1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metilsulfonil)piperazin-2-ona



Una solución de trietilamina (0,2 M en DCM, 0,200 ml, 40 μ mol) se añadió a una solución de 1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (14 mg, 33,4 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (0,2 M en DCM, 0,200 ml, 40,0 μ mol) en DCM (0,33 ml) a ta. Después de 70 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_{3(ac.)} saturado (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 5 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (8,9 mg, 50 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,44 min, *m/z* = 498 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,69-4,59 (m, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 3H), 3,69-3,08 (m, 7H (las señales se superponen con HDO)), 2,99 (s, 3H), 2,97-2,74 (m, 2H), 1,90-1,02 (m, 21H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,88-0,77 (m, 2H).

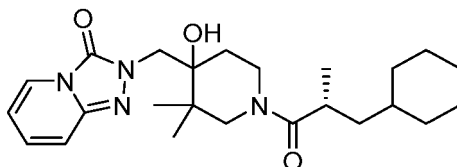
Ejemplo 50:
1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona



Etapla 1: 4-fenilpiperazin-2-ona: Una solución de nitrito sódico (248 mg, 3,60 mmol) en agua (2,25 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-(4-aminofenil)-2-piperazinona (574 mg, 3,00 mmol) en ácido sulfúrico_(ac.) al 50 % (2,25 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de hipofosfito sódico monohidrato (636 mg, 6,00 mmol) en agua (2,25 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de dejarla calentar a ta. Después de 4 h, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se añadió NaHCO_{3(ac.)} saturado hasta que cesó la producción de gas (pH ~8). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x 3), las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (59 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método B): T_R = 0,72 min, m/z = 177 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H).

Etapla 2: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona: se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,5 mg, 0,187 mmol) a una solución de 4-fenilpiperazin-2-ona (30 mg, 0,170 mmol) en DMF (0,4 ml) a ta y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Una solución del epóxido 4 (65 mg, 0,204 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió y la reacción se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió sobre 1:1 de agua/salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,4 mg, 19 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,66 min, m/z = 496 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,23-2,78 (m, 13H (la señal se superpone con HDO)), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,68-1,05 (m, 20H), 1,01-0,90 (m, 3H), 0,89-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 51:
2-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona



Etapla 1: 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (50 mg, 0,370 mmol), el epóxido 1 (116 mg, 0,481 mmol) y carbonato de cesio (241 mg, 0,740 mmol) en NMP (1 ml), se calentó a 80 °C durante 3 h para dar el compuesto del título (50 mg, 35 %). LCMS (Método A): T_R = 1,51 min, m/z = 377 [M+H]⁺; 321 [M-buteno+H]⁺.

Etapla 2: 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,133 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (35 mg, 95 %). LCMS (Método A): T_R = 0,35 min, m/z = 277 [M+H]⁺.

Etapla 3:
2-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 2-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (30 mg, 0,109 mmol), el ácido 1 (22,2 mg, 0,130 mmol), HATU (62 mg, 0,163 mmol) y DIPEA (76 µl, 0,434 mmol) en DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (44,6 mg, 93 %). LCMS (Método B): T_R = 1,43 min, m/z = 429 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,84 (dt, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 2H), 6,61 (td, J = 6,0, 5,0, 1,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H (señal oscurecida por HDO)), 3,00-2,78 (m, 2H), 1,81-1,40 (m, 8H), 1,22-1,02 (m, 5H), 1,02-0,88 (m, 9H), 0,88-0,75 (m, 2H).

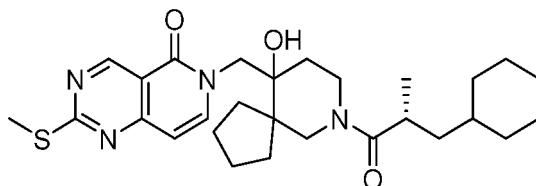
La tabla de ejemplos siguiente se preparó usando síntesis paralela según el procedimiento general 6:

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS (Método A): T _R , m/z	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):
52		3-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilprop anoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5] decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiqui nazolin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,80 min, 526 [M+H] ⁺	δ 8,23-8,18 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,87-4,73 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,57-3,21 (m, 3H (la señal se superpone con HDO)), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,04-1,86 (m, 1H), 1,76-1,02 (m, 20H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,88-0,75 (m, 2H).
53		3-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilprop anoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5] decan-10-il)metil)-3,7-dihidro-4 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-ona	1,66 min, 455 [M+H] ⁺	
54		2-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilprop anoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5] decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]p irimidin-3-ona	1,93 min, 516 [M+H] ⁺	δ 8,90-8,75 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,36-4,15 (m, 1H), 3,92-3,06 (m, 8H (las señales se superpone n con HDO)), 2,94-2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,71-1,03 (m, 20H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,88-0,76 (m, 2H).

Ejemplo

55:

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



5

Etapas 1: 10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de 2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (97 mg, 0,500 mmol), el epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol) y DBU (90 µl, 0,600 mmol) en NMP (1 ml) se agitó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de purificarla directamente por cromatografía ultrarrápida (0-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (160 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): T_R = 1,72 min, m/z = 461 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,21-1,12 (m, 2H).

10

15

Etapas 2: 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (111 mg, 0,241 mmol) en TFA (1,2 ml) y DCM (2,4 ml) se agitó durante 10 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 2 g (equilibrado previamente con y después lavado usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/NH $_3$ 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (85 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 0,65 min, m/z = 361 $[M+H]^+$.

20

Etapas

3:

6-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20 mg, 55,5 µmol), el ácido 1 (10,4 mg, 61,0 µmol), HATU (23 mg, 61,0 µmol), DIPEA (39 µl, 0,222 mmol) y DCM (1,1 ml) para dar el compuesto del título (25,4 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,63 min, m/z = 513 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,27-9,18 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,77-4,57 (m, 2,3H), 3,90-3,83 (m, 0,3H), 3,72-3,18 (m, 4,1H (la señal se superpone con HDO)), 3,15-3,07 (m, 0,3H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,74-1,02 (m, 20H), 1,01-0,90 (m, 3H), 0,90-0,75 (m, 2H).

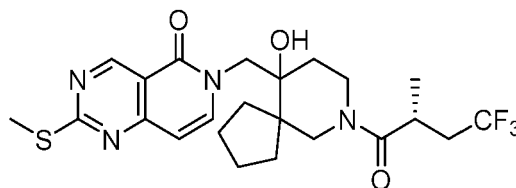
25

30

Ejemplo

56:

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



40

preparada según el procedimiento general 4 usando 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20 mg, 55,5 µmol), el ácido 3 (9,5 mg, 61,0 µmol), HATU (23 mg, 61,0 µmol), DIPEA (39 µl, 0,222 mmol) y DCM (1,1 ml) para dar el compuesto del título (25,7 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, m/z = 499 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,30-9,18 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 0,7H), 4,59-4,51 (m, 0,3H), 4,00-3,92 (m, 0,3H), 3,75-2,96 (m, 4,7H (la señal se superpone con HDO)), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 1H), 1,83-1,12 (m, 10H), 1,12-1,01 (m, 3H).

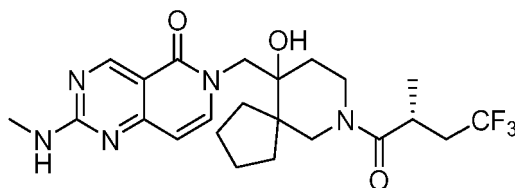
45

Ejemplo

57:

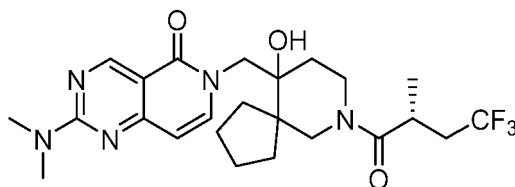
6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metilamino)pyhdo[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

50



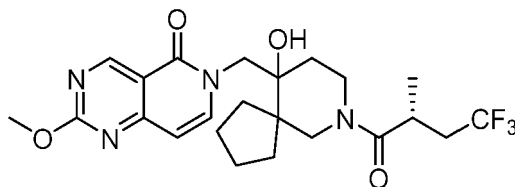
Se añadió mCPBA (<77 % puro) (9,1 mg, 40,6 μmol) en DCM (0,25 ml) a una solución en agitación de 6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (15 mg, 30,1 μmol) en tolueno (1,0 ml) a ta en un recipiente de 4 ml. El recipiente se cerró herméticamente y después de 15 min, se añadieron sucesivamente metilamina 2 M en THF (15 μl , 30,1 μmol) y DIPEA (16 μl , 90,3 μmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc en ciclohexano) y se liofilizaron para dar el compuesto del título (10,4 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,15 min, m/z = 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10-8,91 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 2H), 6,33-6,10 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,68-4,40 (m, 1H), 4,02-2,96 (m, 4H, superposición con el pico de disolvente), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,82-2,62 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,05-0,70 (m, 15H).

Ejemplo 58:
2-(dimetilamino)-6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



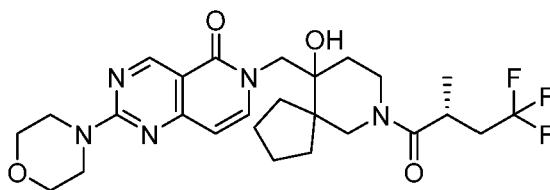
Preparada según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó dimetilamina 2 M en THF (0,02 ml, 30,1 μmol) como la fuente de nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (11,7 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,44 min, m/z = 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,07-9,02 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,66-4,41 (m, 1H), 4,00-2,97 (m, 10H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,61 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,32-2,17 (m, 1H), 2,05-0,67 (m, 15H).

Ejemplo 59:
6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metoxipirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



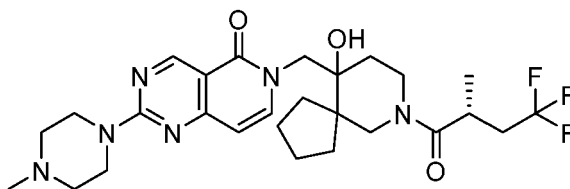
Preparada según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó metóxido sódico en MeOH, 25-30 % p/p (6,5 mg, 30,1 μmol) como la fuente de nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (8,7 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,28 min, m/z = 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,32-9,26 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,82-4,51 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,01-2,96 (m, 4H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,61 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 1H), 1,81-0,75 (m, 14H).

Ejemplo 60:
6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-morfolinopirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona



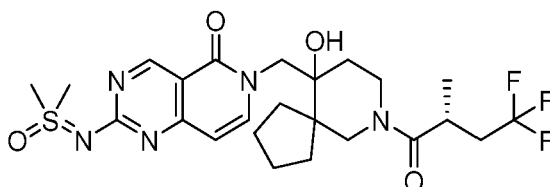
Preparada según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó morfolina (2,6 mg, 30,1 μ mol) como el nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (12,5 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,48 min, m/z = 538 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10-9,05 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,69-4,42 (m, 1H), 4,01-2,88 (m, 12H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,62 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 1H), 1,81-0,76 (m, 14H).

10 Ejemplo 61:
6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



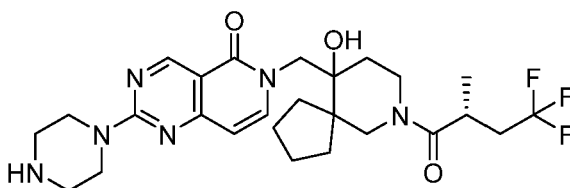
15 Preparada según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó 1-metilpiperazina (3,0 mg, 30,1 μ mol) como el nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (13,0 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 0,85 min, m/z = 551 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,08-9,03 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,68-4,42 (m, 1H), 4,03-2,88 (m, 8H, superposición con el pico de disolvente), 2,86-2,62 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,42-2,13 (m, 8H, superposición con el pico de disolvente), 2,05-1,82 (m, 1H), 1,81-0,77 (m, 14H).

25 Ejemplo 62:
2-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



30 Preparado según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó S,S-dimetilsulfoximina (2,8 mg, 30,1 μ mol) como el nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (8,3 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 0,95 min, m/z = 544 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,18-9,12 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,81-4,46 (m, 2H), 4,01-2,90 (m, 10H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,62 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,05-1,83 (m, 1H), 1,81-0,72 (m, 14H).

35 Ejemplo 63:
6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



40 Etapas 1:
4-(6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)piperazin-1-il

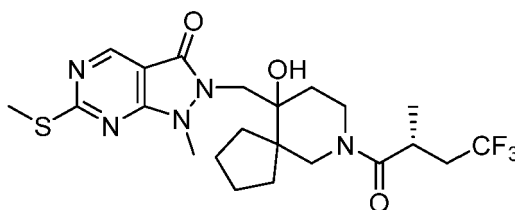
pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento para el ejemplo 57 salvo porque se usó piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,6 mg, 30,1 μ mol) como el nucleófilo y se usó una columna KP-NH de Biotage para la cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (13,5 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,83 min, m/z = 637 $[M+H]^+$.

Etapas

6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(piperazin-1-il)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona: Una solución de 4-(6-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,5 mg, 21,2 μ mol) en TFA (1,0 ml) y DCM (1,0 ml) se agitó a ta. Después de 30 min, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se repartió entre solución saturada de bicarbonato sódico (ac.) y DCM, se separó, se extrajo (DCM x 3), se secó (separador de fases) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se cargó sobre un cartucho KP-NH de Biotage, purificado por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-5 % de MeOH en EtOAc) y se liofilizó para dar el compuesto del título (9,1 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método B): T_R = 0,83 min, m/z = 537 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07-9,02 (m, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,68-4,41 (m, 1H), 4,01-2,86 (m, 9H, superposición con el pico de disolvente), 2,83-2,62 (m, 5H, superposición con el pico de disolvente), 2,33-2,17 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,03-1,83 (m, 1H), 1,80-0,76 (m, 14H).

Ejemplo

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



Etapas

10-hidroxi-10-((1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona (documento WO 2003029209) (59 mg, 0,300 mmol), el epóxido 2 (80 mg, 0,300 mmol), carbonato de cesio (108 mg, 0,330 mmol) y DMF (2 ml) a 80 °C durante 3 días y a 100 °C durante 5 días para dar el compuesto del título (11,7 mg, 8 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): T_R = 1,52 min, m/z = 464 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,82 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 6H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,29-1,25 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 1H).

Etapas

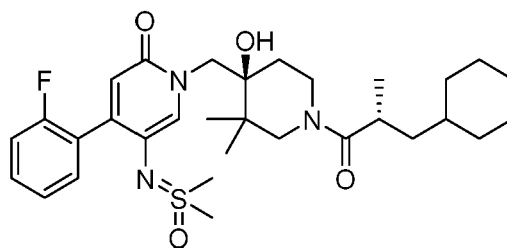
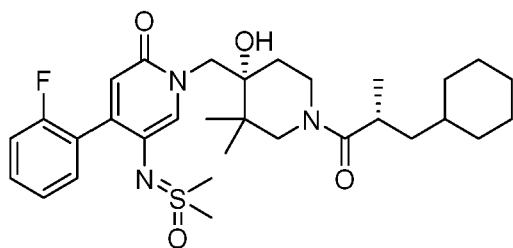
2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona: una solución de 10-hidroxi-10-((1-metil-6-(metiltio)-3-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (11,7 mg, 25,2 μ mol) en TFA (0,125 ml) y DCM (0,250 ml) se agitó durante 20 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 2 g (equilibrado previamente con y después usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (9 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,61 min, m/z = 364 $[M+H]^+$.

Etapas

2-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-6-(metiltio)-1,2-dihidro-3-*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona (5,6 mg, 15,4 μ mol), el ácido 3 (3,6 mg, 23,1 μ mol), HATU (8,8 mg, 23,1 μ mol), DIPEA (11 μ l, 61,6 μ mol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (6 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,19 min, m/z = 502 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,82 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,42-2,95 (m, 9H (las señales se superponen con H₂O)), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 1,5H), 2,04-1,95 (m, 0,5H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,67-1,46 (m, 5H), 1,44-1,24 (m, 3H), 1,21-1,13 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 3H).

Ejemplo 65 y ejemplo 66: 1-(((*R*)-1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((S)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona



5

Etapla 1: 5-bromo-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: una solución de 5-bromo-2-cloro-4-(2-fluorofenil)piridina (3,10 g, 10,8 mmol) (preparada según Eur. J. Org. Chem., 2013, págs. 2316-2324) e hidróxido sódico (3,03 g, 75,7 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml) y agua (36 ml) se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 M_(ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 de agua/salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida antes de añadir un mínimo de 1:1 de DCM/éter dietílico y el producto se aisló filtrándolo para dar el compuesto del título (2,50 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 1,18 min, m/z = 268, 270 [M+H]⁺.

10

Etapla 2: 4-((5-bromo-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-bromo-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (594 mg, 2,22 mmol), el epóxido 1 (1,07 g, 4,43 mmol), carbonato de cesio (794 mg, 2,44 mmol) y DMF (7,5 ml) a 90 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (459 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): T_R = 1,66 min, m/z = 509, 511 [M+H]⁺.

20

Etapla 3: 5-bromo-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona: una solución de 4-((5-bromo-4-(2-fluorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (69 mg, 0,136 mmol) se agitó en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) durante 20 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 2 g (equilibrado previamente con y después lavado usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (56 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,70 min, m/z = 409, 411 [M+H]⁺.

25

Etapla

4:

5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-bromo-4-(2-fluorofenil)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona (56 mg, 0,137 mmol), el ácido 1 (26 mg, 0,151 mmol), HATU (57 mg, 0,151 mmol), DIPEA (96 µl, 0,547 mmol) y DCM (3 ml) para dar el compuesto del título (68 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,84, 1,85 min (2 diaestereoisómeros), m/z = 561, 563 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,10-8,02 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,18-3,97 (m, 0,4H), 3,82-3,56 (m, 2,6H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,07-2,79 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 7H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,24-1,06 (m, 6H), 1,02 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,00-0,90 (m, 8H), 0,88-0,77 (m, 2H).

30

35

Etapla

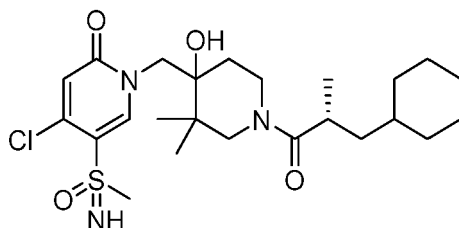
5:

1-(((R)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona y 1-(((S)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: Una suspensión de 5-bromo-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (30,5 mg, 54,3 µmol), S,S-dimetilsulfoximina (5 mg, 54,3 µmol), Pd₂(dba)₃ (2,5 mg, 2,72 µmol), Xantphos (3,5 mg, 5,97 µmol) y carbonato de cesio (53 mg, 0,163 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) en un recipiente de reacción cerrado herméticamente se desgasificó burbujeando a través de N₂ durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h antes de dejarla enfriar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl_(ac.) saturado (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el producto impuro. Este material se purificó de nuevo por HPLC preparativa para dar 1-(((R)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (7,7 mg, 24 %) y 1-(((S)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona (7,6 mg, 24 %) ambos en forma de sólidos incoloros después de liofilización. 1-(((R)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: LCMS (Método A): T_R = 1,42 min, m/z = 574 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,47-7,28 (m, 3H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,36-6,29 (m, 1H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,06-3,66

55

(m, 3H), 3,34-3,20 (m, 2H (la señal se superpone con HDO)), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 1,79-1,35 (m, 7H), 1,32-0,68 (m, 17H).
 1-(((S)-1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-4-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona: LCMS (Método A): T_R = 1,43 min, m/z = 574 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,46-7,31 (m, 3H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,35 (s, 0,5H), 6,33 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 5,16 (s, 0,5H), 4,44 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,28 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,94 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,58 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,37-3,21 (m, 2,5H (la señal se superpone con la señal de HDO)), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 1,79-1,54 (m, 6H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,31-0,78 (m, 17H).

10 **Ejemplo** 67:
4-cloro-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-2(1H)-ona



15 **Etapas 1:** 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina: Una suspensión de 4-cloro-5-yodopiridin-2-amina (2,54 g, 10,0 mmol), tiometóxido sódico (1,40 g, 20,0 mmol), yoduro de cobre (I) (190 mg, 1,00 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20,0 mmol) y etilenglicol (1,12 ml, 20,0 mmol) en IPA (3 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de N₂ durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se filtró a través de Celite® y los sólidos se lavaron usando MeOH (3 x 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se añadió agua (30 ml) al residuo. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 %; después 30 %; después 40 % de EtOAc en ciclohexano (isocrático)) para dar el compuesto del título (779 mg, 44 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,41 min, m/z = 175, 177 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,01 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

20 **Etapas 2:** 4-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona: se añadió una solución de nitrito sódico (923 mg, 13,4 mmol) en agua (9 ml) a una solución de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (779 mg, 4,46 mmol) en ácido sulfúrico(ac.) al 75 % (25,4 ml, 267 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió hidróxido de amonio(ac.) al 28-30 % (-10 ml), no se formó precipitado por lo que se añadió más hidróxido de amonio(ac.) al 28-30 % (-10 ml). No se formó precipitado por lo que la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la fase acuosa se dejó reposar durante 3 días y apareció un sólido cristalino. La fase acuosa se diluyó con agua (-20 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se recogió por filtración antes de lavarlo con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (395 mg, 46 %) en forma de agujas de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 0,30 min, m/z = 190, 192 [M-H]⁻. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,84 (s, 3H).

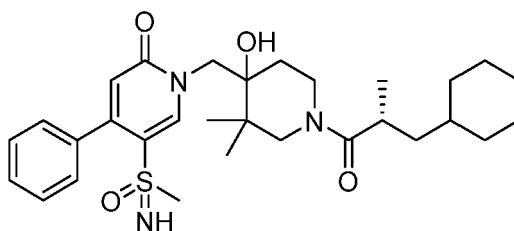
35 **Etapas 3:** 4-((4-cloro-5-(metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 4-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona (96 mg, 0,500 mmol), el epóxido 1 (241 mg, 1,00 mmol), DIPEA (0,437 ml, 2,50 mmol) y NMP (1 ml) a 90 °C durante 89 h para dar el compuesto del título (66 mg, 30 %) en forma de un sólido de color naranja. LCMS (Método A): T_R = 1,18 min, m/z = 377, 379 [M-buteno+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (s, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,13-2,90 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 9H), 1,11-1,03 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,96-0,88 (m, 3H).

45 **Etapas 4:** 4-cloro-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(metilsulfonil)piridin-2(1H)-ona: A una solución de 4-((4-cloro-5-(metilsulfonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,146 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,218 ml, 0,873 mmol). Después de agitar a ta durante 3,5 h, se añadió más HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,218 ml, 0,873 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió el ácido 1 (25 mg, 0,146 mmol), HATU (56 mg, 0,146 mmol), DCM (3 ml) y DIPEA (102 µl, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15,5 h antes de diluirla con NaHCO₃(ac.) saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (22 mg, 30 %) en forma de una goma de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 1,27 min, m/z = 485, 487 [M+H]⁺.

55 **Etapas 5:** 4-cloro-1-((1-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-

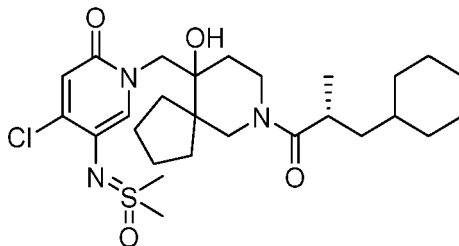
2(1*H*)-ona: una mezcla de 4-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1*H*)-ona (22 mg, 44,9 μ mol), azida sódica (12 mg, 0,180 mmol) y reactivo de Eaton (0,5 ml) se calentó a 50 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a *ta* y se diluyó con DCM (~5 ml) antes de verterla en NaHCO_{3(ac.)} (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (7,3 mg, 29 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método A): *T_R* = 1,42 min, *m/z* = 500, 502 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44-8,39 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,61-2,75 (m, 11H (las señales se superponen con HDO)), 1,78-1,38 (m, 8H), 1,20-0,76 (m, 16H).

Ejemplo 68:
1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



Preparada según el procedimiento general 5 usando 4-cloro-1-((1-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona (6 mg, 12,0 μ mol), ácido fenilborónico (4,4 mg, 36,0 μ mol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (1 mg, 1,20 μ mol), carbonato sódico (5,1 mg, 48,0 μ mol), 1,4-dioxano (0,36 ml) y agua (0,12 ml) durante 1 h a 130 °C con irradiación con microondas para dar, después de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título (1,2 mg, 18 %) en forma de un sólido de color beis claro. LCMS (Método A): *T_R* = 1,60 min, *m/z* = 542 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50-8,45 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 6,23-6,18 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,11-3,97 (m, 1H), 3,84-3,59 (m, 3H), 3,09-2,83 (m, 3H), 2,80-2,66 (m, 3H), 1,81-1,39 (m, 8H), 1,30-0,90 (m, 14H), 0,89-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 69:
4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)piridin-2(1*H*)-ona



Etapas 1: 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: se añadió *terc*-butóxido de potasio (231 mg, 2,06 mmol) a una solución en agitación de 5-bromo-4-cloropiridin-2(1*H*)-ona (390 mg, 1,87 mmol) y el epóxido 2 (1,00 g, 3,74 mmol) en DMSO (5,0 ml) en atmósfera de nitrógeno en un RBF equipado con un condensador. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a *ta*, se diluyó con solución saturada de NH₄Cl_(ac.) y se extrajo usando EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (263 mg, 30 %). LCMS (Método A): *T_R* = 1,67 min, *m/z* = 475 [M+H]⁺.

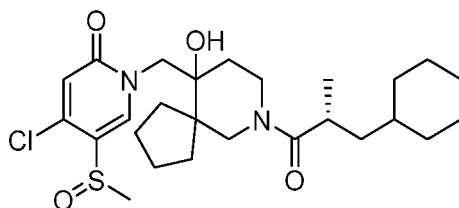
Etapas 2: 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: se añadieron Pd₂(dba)₃ (25,3 mg, 0,0277 mmol) y Xantphos (35,2 mg, 0,0609 mmol) a una suspensión en agitación desgasificada previamente de 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (263 mg, 0,553 mmol), *S,S*-dimetilsulfoximina (51,6 mg, 0,553 mmol) y carbonato de cesio (541 mg, 1,66 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) en atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó a 100 °C. Después de 18 h, el análisis por LCMS mostró una mezcla de producto 1:1 de productos de sulfoximina (aprox. 40 %) y material de partida residual (aprox. 60 %). Se añadieron más Pd₂(dba)₃ (25,3 mg, 0,0277 mmol) y Xantphos (35,2 mg, 0,0609 mmol). Después de 2 h más, la temperatura se elevó a 110 °C. Después de 2 h más, se añadió más *S,S*-dimetilsulfoximina (25,8 mg, 0,277 mmol). Después de 1 h más, el análisis por LCMS mostró que la reacción se había detenido. La mezcla de reacción se

enfrió a ta, se diluyó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac.})}$ saturado y se extrajo usando DCM (x 3). La fase orgánica combinada se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-5 % de MeOH en EtOAc). La tracción pura se concentró para dar el compuesto del título (3,3 mg, 1 %) en forma de una goma de color amarillo. Las otras fracciones que contenían el compuesto del título también contenían 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo, lo que dio como resultado la pobre recuperación del compuesto del título puro. LCMS (Método A): $T_R = 1,16$ min, $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Etap** 3: **clorhidrato** de 4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona: se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,22 ml, 6,42 mmol) a 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (3,3 mg, 6,8 μmol) a ta. Después de 15 min, los disolventes se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (3,6 mg, >100 %) en forma de un sólido de color amarillo que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 0,30$ min, $m/z = 388$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

20 **Etap** 4: 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)piridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1H)-ona (en bruto, estimado 2,9 mg, 6,8 μmol), el ácido 1 (1,2 mg, 6,8 μmol), HATU (3,1 mg, 8,2 μmol), DIPEA (4 μl , 20,4 μmol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (1,1 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,40$ min, $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,47-7,43 (m, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,61-4,42 (m, 1H), 3,71-3,10 (m, 10H, superposición con el pico de disolvente), 2,91-2,79 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,73-0,72 (m, 26H).

Ejemplo 70: 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona



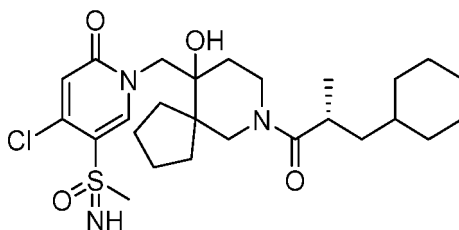
35 **Etap** 1: 10-((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de 4-cloro-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (122 mg, 0,637 mmol), el epóxido 2 (170 mg, 0,637 mmol) y DBU (0,115 ml, 0,764 mmol) en NMP (1,25 ml) se calentó a 70 °C durante 47 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de purificarla directamente por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (114 mg, 39 %) en forma de una goma de color amarillo. LCMS (Método A): $T_R = 1,45$ min, $m/z = 403, 405$ $[\text{M}-\text{buteno}+\text{H}]^+$.

40 **Etap** 2: 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona: Una solución de 10-((4-cloro-5-(metilsulfinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (106 mg, 0,231 mmol) en TFA (0,7 ml) y DCM (2,1 ml) se agitó durante 10 min antes de purificar la mezcla de reacción usando un cartucho SCX-2 de 2 g (equilibrado previamente con y después lavado usando 1:1 de DCM/MeOH antes de eluir con 1:1 de DCM/ NH_3 7 M en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (70,6 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 0,40$ min, $m/z = 359, 361$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 **Etap** 3: 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0,209 mmol), el ácido 1 (39 mg, 0,230 mmol), HATU (87 mg, 0,230 mmol), DIPEA (0,146 ml, 0,836 mmol) y DCM (4,2 ml) para dar el compuesto del título (50,4 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método B): $T_R = 1,34$ min, $m/z = 511, 513$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09-8,01 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,80-4,58 (m, 2H), 3,89-3,07 (m, 4H (la señal se superpone con HDO)), 2,98-2,75 (m, 4H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,78-1,00 (m, 20H), 0,98-0,91 (m, 2H), 0,89-0,75 (m, 2H).

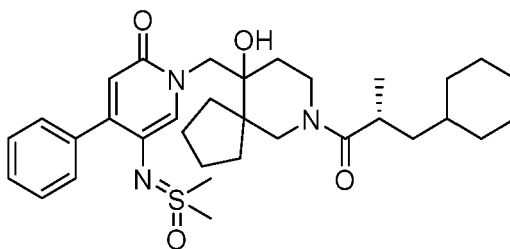
Ejemplo 71:

4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)piridin-2(1*H*)-ona



Una mezcla de 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)piridin-2(1*H*)-ona (49 mg, 95,9 μ mol), azida sódica (25 mg, 0,384 mmol) y reactivo de Eaton (0,5 ml) se calentó a 50 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a *ta* y se diluyó con DCM (5 ml) antes de verterla en $\text{NaHCO}_3(\text{ac.})$ saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (28 mg, 55 %) en forma de un sólido de color beis. LCMS (Método B): $T_R = 1,31$ min, $m/z = 526, 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50-8,41 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,79-2,78 (m, 11H (las señales se superponen con HDO)), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,79-1,28 (m, 13H), 1,28-1,01 (m, 7H), 1,01-0,89 (m, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H).

Ejemplo 72:
1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona



Etapas
1:
10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo y 10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 mg, 20,0 μ mol) y Xantphos (25,4 mg, 43,9 μ mol) a una suspensión en agitación desgasificada previamente de 10-((5-bromo-4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,399 mmol), *S,S*-dimetilsulfoximina (37,2 mg, 0,399 mmol) y carbonato de cesio (390 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) en un RBF en atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó a 100 °C. Después de 1 h, la LCMS mostró una cantidad significativa de material de partida residual (aprox. 27 %) y conversión a productos tanto de cloro (aprox. 28 %) como de bromo (aprox. 17 %). Después de 2 h, la LCMS mostró material de partida residual (aprox. 20 %), producto de cloro (aprox. 34 %) y producto de bromo (aprox. 21 %). Después de 3 h, la reacción pareció detenerse y por lo tanto se dejó enfriar a *ta*, se diluyó con $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{ac.})$ saturado y se extrajo usando DCM (x 3). La fase orgánica combinada se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-5 % de MeOH en EtOAc) para dar la mezcla de los compuestos del título (68,8 mg, sólido de color beis, aprox. 2:1, 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo/10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo mediante LCMS Método B) en forma de un sólido de color beis que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método B): $T_R = 1,07$ min, $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ y $T_R = 1,20$ min, $m/z = 532, 534$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

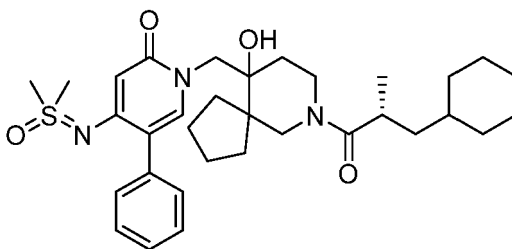
Etapas
2:
10-((5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (6,0 mg, 7,0 μ mol) a una suspensión desgasificada previamente (burbujeo de nitrógeno durante 15 min) de la mezcla 2:1 de 10-((4-cloro-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo y

10-((5-bromo-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (68,8 mg, 0,141 mmol), ácido fenilborónico (25,8 mg, 0,212 mmol) y carbonato sódico (29,9 mg, 0,282 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml)/agua (0,25 ml) en un recipiente para microondas de 2-5 ml cerrado herméticamente. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Debido a la reacción incompleta, la reacción se volvió a ejecutar en las mismas condiciones. Debido a la reacción incompleta, se añadió más Pd(dppf)Cl₂-DCM (6,0 mg, 7,0 μ mol) y la reacción se volvió a ejecutar en las mismas condiciones. Debido a la reacción incompleta, se añadieron más ácido fenilborónico (25,8 mg, 0,212 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-DCM (6,0 mg, 7,0 μ mol) y la reacción se volvió a ejecutar en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo usando EtOAc (x 3), se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-5 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (27,2 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 1,21 min, *m/z* = 530 [M+H]⁺. También se aisló 10-((4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (18,9 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, *m/z* = 530 [M+H]⁺.

Etapas 3: *clorhidrato* de 5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 14,4 mmol) a 10-((5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (12,5 mg, 23,6 μ mol) y se agitó. Después de 1 h, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se secó en un horno de vacío durante una noche para dar el compuesto del título en bruto (13,6 mg, >100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 0,61 min, *m/z* = 430 [M-Cl]⁺.

Etapas 4: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (en bruto, estimado 11,0 mg, 23,6 μ mol), el ácido 1 (4,0 mg, 23,6 μ mol), HATU (10,8 mg, 28,3 μ mol), DIPEA (12,4 μ l, 70,8 μ mol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (9,3 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,58 min, *m/z* = 582 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7,59-7,48 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 6,40-6,34 (m, 1H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,62-4,37 (m, 1H), 3,94-3,61 (m, 2H), 3,58-3,10 (m, 2H, superposición con el pico de disolvente), 3,05 (s, 3H), 2,99-2,80 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,80-0,65 (m, 26H).

Ejemplo 73: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona



Etapas 1: *clorhidrato* de 4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona: se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 14,4 mmol) a 10-((4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-5-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (6,8 mg, 12,8 μ mol) y se agitó. Después de 30 min, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se secó en un horno de vacío durante una noche para dar el compuesto del título en bruto (7,2 mg, >100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 0,68 min, *m/z* = 430 [M-Cl]⁺.

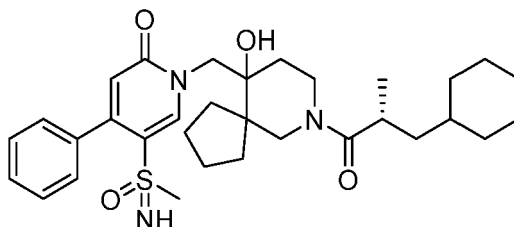
Etapas 2: 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 4-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona (en bruto, estimado 6,0 mg, 12,8 μ mol), el ácido 1 (2,2 mg, 12,8 μ mol), HATU (5,8 mg, 15,4 μ mol), DIPEA (6,7 μ l, 38,4 μ mol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (4,5 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,69 min, *m/z* = 582 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7,65 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 5,53-5,29 (m, 1H), 4,50-4,25 (m, 1H), 3,97-3,03 (m, 10H),

superposición con el pico de disolvente), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,02-0,76 (m, 27H).

Ejemplo

74:

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



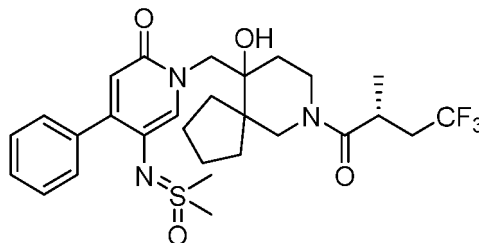
Preparada según el procedimiento general 5 usando

10 4-cloro-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-2(1H)-ona (27 mg, 50,6 µmol), ácido fenilborónico (18,5 mg, 0,152 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (4,3 mg, 5,06 µmol), carbonato sódico (21 mg, 0,202 mmol) en 1,4-dioxano (0,75 ml) y agua (0,25 ml) durante 1 h a 130 °C con irradiación con microondas para dar, después de la purificación por HPLC preparativa, el compuesto del título (10,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,34, 1,37 min (diaestereoisómeros), m/z = 568 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54-8,48 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 5H), 6,24-6,18 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,83 - 3,13 (m, 8H (superposición de la señal con HDO)), 2,73-2,66 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,78-1,25 (m, 14H), 1,22-1,03 (m, 6H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,88-0,79 (m, 2H).

Ejemplo

75:

20 5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

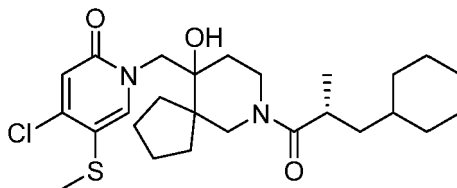


25 Preparada según el procedimiento general 4 usando clorhidrato de 5-((dimetil(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (Ejemplo 72, etapa 3) (en bruto, estimado 11,3 mg, 24,2 µmol), el ácido 3 (3,8 mg, 24,2 µmol), HATU (11,0 mg, 29,0 µmol), DIPEA (12,7 µl, 72,6 µmol) y DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (6,8 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,19 min, m/z = 568 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 7,59-7,50 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 4H), 6,40-6,35 (m, 1H), 5,38-5,18 (m, 1H), 4,63-4,33 (m, 1H), 4,03-3,00 (m, 7H, superposición con el pico de disolvente), 2,96 (s, 3H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,04-0,77 (m, 15H).

Ejemplo

76:

35 4-cloro-1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona



40 **Etapas 1: 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona:** A una solución de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (450 mg, 2,58 mmol) en DMF (14,7 ml) se le añadió agua (1 gota) y nitrilo de *tert*-butilo (0,613 ml, 5,15 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de verterla en agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM (x 3) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título

45 (300 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método B): T_R = 0,72 min, m/z = 176, 178 [M+H]⁺. RMN

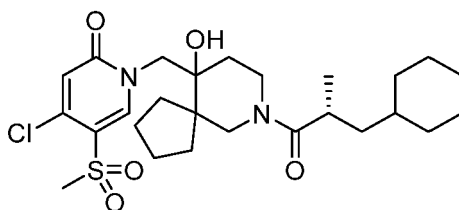
^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

Etapla 2: 10-((4-cloro-5-(metiltio)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc-butilo*: Una solución de 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 4,55 mmol), el epóxido 2 (1,34 g, 5,01 mmol) y DBU (0,893 ml, 5,92 mmol) en NMP (11 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de purificarla directamente por cromatografía ultrarrápida (0-25 % EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (680 mg, 33 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,81 min, m/z = 443, 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,93 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H).

Etapla 3: 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((4-cloro-5-(metiltio)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc-butilo* (740 mg, 1,67 mmol), DCM (10 ml) y TFA (4 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (450 mg, 78 %) en forma de un sólido cristalino transparente. LCMS (Método B): T_R = 0,68 min, m/z = 343, 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

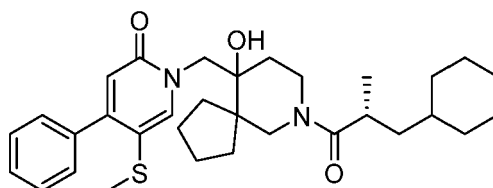
Etapla 4: 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (450 mg, 1,31 mmol), el ácido 1 (246 mg, 1,44 mmol), HATU (599 mg, 1,57 mmol) y DIPEA (0,688 ml, 3,94 mmol) en DCM (15 ml) para dar el compuesto del título (450 mg, 69 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 1,68 min, m/z = 495, 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96-7,92 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,65-4,51 (m, 1H), 3,91-3,05 (m, 5H (la señal se superpone con HDO)), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 1H), 1,71-1,27 (m, 13H), 1,23-1,02 (m, 7H), 0,99-0,88 (m, 3H), 0,89-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 77:
4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonyl)piridin-2(1H)-ona



A una solución de 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,101 mmol) en DCM (7 ml) a 0 °C se le añadió mCPBA (<77 % puro) (91 mg, 0,404 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (39,7 mg, 74 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,47, 1,48 min (diaestereoisómeros), m/z = 527, 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,48-8,41 (m, 1H), 6,88-6,73 (m, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 3,87-3,06 (m, 8H (la señal se superpone con HDO)), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,75-1,02 (m, 20H), 1,01-0,88 (m, 3H), 0,88-0,74 (m, 2H).

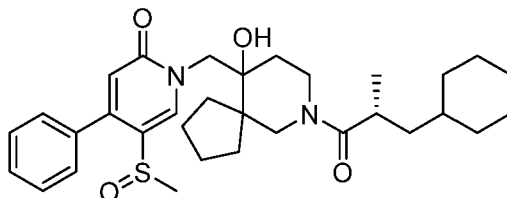
Ejemplo 78:
1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Preparada según el procedimiento general 5 usando 4-cloro-1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,202 mmol), ácido fenilborónico (37 mg, 0,303 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (10,2 mg, 10,1 μmol), carbonato sódico (32 mg, 0,303 mmol), 1,4-dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) durante 15 min a 120 °C, después 15 min a 130 °C con irradiación con microondas para dar el compuesto del título (82 mg, 76 %). LCMS (Método B): T_R = 1,75,

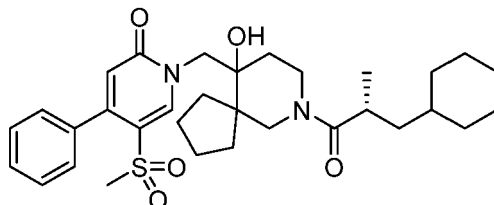
1,76 min (diaestereoisómeros), $m/z = 537$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,60-7,28 (m, 5H), 6,38-6,31 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 3,94-3,08 (m, 5H (la señal se superpone con HDO)), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,03 (m, 20H), 1,01-0,89 (m, 3H), 0,88-0,77 (m, 2H).

5 Ejemplo 79:
1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-sulfinil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



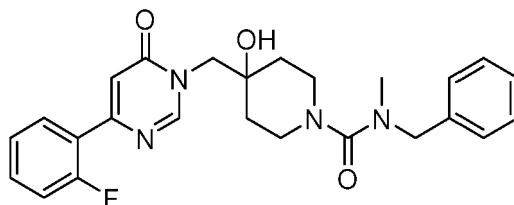
10 Se añadió mCPBA (<77 % puro) (34,7 mg, 0,155 mmol) a una solución de 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-tio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (83,0 mg, 0,155 mmol) en DCM (7 ml) a t_a y se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano, 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (49,4 mg, 57 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,51$ min, $m/z = 553$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,14 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 5H), 6,39 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,86-4,66 (m, 1H), 3,92-3,62 (m, 2H), 3,58-3,13 (m, 3H (señal oscurecida por HDO)), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,81-1,03 (m, 20H), 0,95 (dc, $J = 11,9, 6,4, 5,3$ Hz, 3H), 0,91-0,75 (m, 2H).

20 Ejemplo 80:
1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonyl)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



25 A una solución de 1-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-tio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (65 mg, 0,121 mmol) en DCM (7 ml) a $0^\circ C$ se le añadió mCPBA (<77 % puro) (40,7 mg, 0,182 mmol). La reacción se dejó calentar a t_a y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (37,9 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,58$ min, $m/z = 569$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,53-8,46 (m, 1H), 7,60-7,23 (m, 5H), 6,34-6,21 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,86-4,69 (m, 1H), 3,89-3,15 (m, 5H (la señal se superpone con HDO)), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,78-1,03 (m, 20H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,89-0,75 (m, 2H).

35 Ejemplo 81: N-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-carboxamida



40 Etapa 1: 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (3,18 g, 24,4 mmol), 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octan-6-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 24,4 mmol) y DIPEA (6,39 ml, 36,6 mmol) en DMF (32 ml). El producto en bruto se trituró con una mezcla de ciclohexano y EtOAc y los disolventes residuales se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título (3,70 g, 44 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,01$ min, $m/z = 244$ $[M+H-Boc]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,0 (d a, 4H), 3,15 (t a, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,46 (m, 11H).

Etapa 2: 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 5 usando 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,91 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (0,61 g, 4,36 mmol), carbonato sódico (0,617 g, 5,82 mmol), 1,4-dioxano (12 ml), agua (4,8 ml) y Pd(Ph₃P)₄ (0,168 g, 0,145 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. El producto en bruto se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,71 g, 73 %). LCMS (Método B): T_R = 1,22 min, m/z = 304 [M-Boc+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,44 (cd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,0 (d a, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3: 6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 6,44 mmol) en DCM (10 ml) y TFA (10 ml) se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y la solución resultante se purificó usando 2 cartuchos SCX-2 de 10 g en paralelo (equilibrados previamente con y después lavados usando MeOH antes de eluir con 2 M en NH₃ en MeOH). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,9 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 0,58 min, m/z = 304 [M+H]⁺.

Etapa 4: N-bencil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida: se añadió CDI (130 mg, 0,805 mmol) en porciones a una solución enfriada con hielo de N-bencilmetilamina (79,9 µl, 0,619 mmol) en agua (3,0 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc (x 3), la fase orgánica combinada se secó (MgSO₄), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 0,57 min, m/z = 216 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).

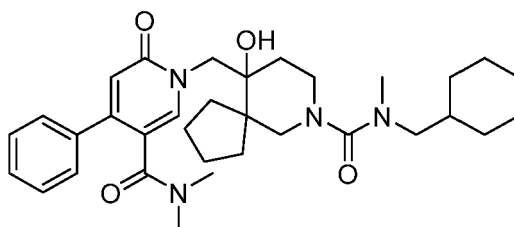
Etapa 5: yoduro de 1-(bencil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io: se añadió yodometano (69,4 µl, 1,11 mmol) gota a gota a una solución enfriada con hielo de N-bencil-N-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (40 mg, 0,186 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml). Se dejó que la temperatura se elevara a ta. Después de 2 días, los disolventes se eliminaron al vacío y el compuesto del título en bruto se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 0,84 min, m/z = 230 [M-I]⁺.

Etapa 6: N-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-N-metilpiperidin-1-carboxamida: El material de yoduro de 1-(bencil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io en bruto (estimado 66,4 mg, 0,186 mmol) se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadieron 6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (0,188 g, 0,619 mmol) y trietilamina (0,086 ml, 0,619 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 2 días, la mezcla de reacción se inactivó usando una solución de HCl 1 M (ac.), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo (DCM x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron (separador de fases). Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage KP-NH, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título (3,0 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 1,17 min, m/z = 451 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 7,99 (td, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H, superposición con el pico de disolvente), 7,10 (ddd, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,66 (td a, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H).

Ejemplo

82:

N-(ciclohexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-N-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Etapa 1: 10-((4-cloro-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,06 g, 5,24 mmol), el epóxido 2 (1,75 g, 5,24 mmol) y carbonato de cesio (2,56 g, 7,85 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (1,02 g, 41 %). LCMS (Método A): T_R = 1,66 min, m/z = 413, 415 [M-buteno+H]⁺.

Etapa 2: 10-((5-(etoxicarbonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 5 usando 10-((4-cloro-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (1,02 g, 2,18 mmol), ácido fenil-borónico (398 mg, 3,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (186 mg, 0,218 mmol), carbonato

sódico (576 mg, 5,44 mmol), 1,4-dioxano (9 ml) y agua (3 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 150 °C durante 15 min para dar el compuesto del título (1,02 g, 91 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,77$ min, $m/z = 511$ $[M+H]^+$.

5 **Etapas 3:** ácido
1-((7-(*terc*-butoxicarbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: a una solución de 10-((5-(etoxicarbonil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,24 g, 2,43 mmol) en etanol (9 ml) se le añadió hidróxido sódico_(ac.) 2 M (9 ml). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (10 ml). La fase acuosa se lavó con éter dietílico (10 ml) y se añadió HCl 2 M_(ac.) a la fase acuosa hasta un pH <4. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (900 mg, 76 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,42$ min, $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

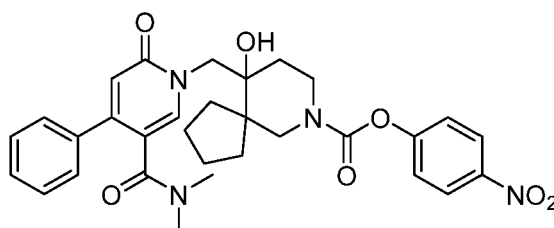
15 **Etapas 4:** 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 4 usando ácido 1-((7-(*terc*-butoxicarbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (1,00 g, 2,07 mmol), dimetilamina (2 M en THF, 1,55 ml, 3,11 mmol), HATU (867 mg, 2,28 mmol) y DIPEA (1,09 ml, 6,22 mmol) en DCM (20 ml) para dar el compuesto del título (1,00 g, 94 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,39$ min, $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

25 **Etapas 5:** 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 1,95 mmol), DCM (20 ml) y TFA (10 ml) para dar el compuesto del título (560 mg, 70 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,49$ min, $m/z = 410$ $[M+H]^+$.

30 **Etapas 6:** (ciclohexilmetil)(metil)carbamato de 4-nitrofenilo: a una suspensión en agitación de clorhidrato de 1-ciclohexil-*N*-metilmetanamina (82 mg, 0,500 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (302 mg, 1,50 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió piridina (0,162 ml, 2,00 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a *ta* y se agitó durante 16 h antes de añadir NH₄Cl_(ac.) saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-60 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (120 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. LCMS (Método A): $T_R = 1,82$ min, $m/z = 293$ $[M+H]^+$. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30-8,23 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 3,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 1,5H (rotómero)), 2,93 (s, 1,5H (rotómero)), 1,76-1,58 (m, 6H), 1,29-1,10 (m, 3H), 1,03-0,87 (m, 2H).

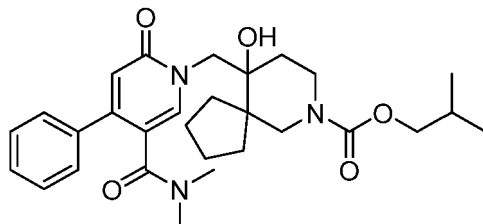
40 **Etapas 7:** *N*-(ciclohexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: una solución de 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (30 mg, 73,3 μmol) y (ciclohexilmetil)(metil)carbamato de 4-nitrofenilo (43 mg, 0,147 mmol) en MeOH (0,7 ml) se calentó con radiación con microondas a 120 °C durante 15 min y posteriormente a 150 °C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió DMAP (1,8 mg, 14,7 μmol) y la reacción se calentó con radiación con microondas a 165 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc; después una 2^a columna, 0-15 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (10,1 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 563$ $[M+H]^+$. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H (la señal se superpone con HDO)), 3,14-3,03 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70-1,39 (m, 12H), 1,27-1,09 (m, 6H), 0,87-0,77 (m, 2H).

55 **Ejemplo** 83:
10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo



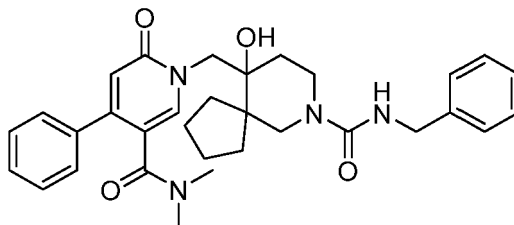
A una suspensión de 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (402 mg, 0,982 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (594 mg, 2,94 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió piridina (0,238 ml, 2,94 mmol) y después de agitar a ta durante 16 h la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (345 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método B): $T_R = 1,28$ min, $m/z = 575$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40-8,20 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69-6,94 (m, 7H), 6,47 (s, 1H), 5,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,73-4,56 (m, 1H), 3,95-3,66 (m, 2H), 3,58-3,31 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,85-1,20 (m, 9H).

10 Ejemplo 84: 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de isobutilo



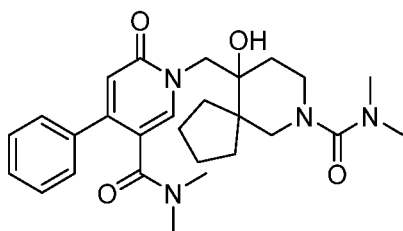
15 Una solución de 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 48,8 μ mol), cloroformiato de isobutilo (12,7 μ l, 97,7 μ mol) y DIPEA (25,6 μ l, 0,147 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó durante 15 min antes de diluir la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (19,4 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,28$ min, $m/z = 510$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,83 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,70 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 3H (la señal se superpone con HDO)), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Ejemplo 85: 10-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



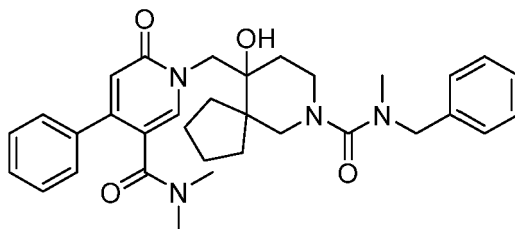
30 Una solución de 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (20 mg, 34,8 μ mol) y bencilamina (4,5 mg, 41,8 μ mol) en DMF (0,35 ml) se agitó a 80 °C durante 102 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de diluirla con DMF (-0,4 ml) y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (2,5 mg, 13 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,10$ min, $m/z = 543$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 13,3, 6,3$ Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 86: 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N,N*-dimetil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



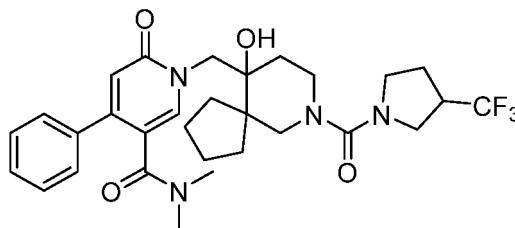
Se aisló como un subproducto en la formación del ejemplo 85 debido a la reacción de 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo con DMF. El compuesto del título (5 mg, 27 %) se aisló en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,96$ min, $m/z = 481$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H (la señal se superpone con HDO)), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,72-1,39 (m, 7H), 1,29-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 87:
N-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Una solución de 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (20 mg, 34,8 μ mol) y *N*-bencilmetilamina (9 μ l, 69,6 μ mol) en DMA (0,35 ml) se calentó a 80 °C durante 147 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de diluirla con DMF (0,4 ml) y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,3 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,23$ min, $m/z = 557$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 4,31, 4,27 (ABc, $J_{AB} = 16$ Hz, 2H), 3,67 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,23-3,09 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 5H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 1H).

Ejemplo 88:
1-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

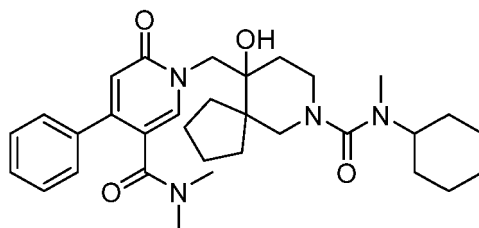


Una solución de 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (26 mg, 45,2 μ mol) y clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (16 mg, 90,5 μ mol) en DMA (0,45 ml) se calentó a 80 °C durante 50 min antes de añadir DIPEA (15,8 μ l, 90,5 μ mol) y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 144 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de diluirla con DMF (0,4 ml) y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16,7 mg, 63 %) en forma de un sólido de color beis después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,17$ min, $m/z = 575$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 4H), 3,21-3,09 (m, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 2H).

Ejemplo

89:

N-ciclohexil-10-((5-(dimetilcarbamoyl)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-*c*-arboxamida



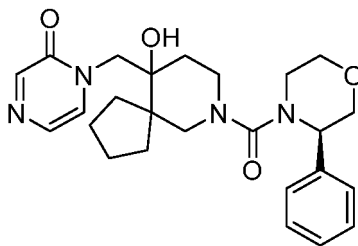
5

Una solución de 10-((5-(dimetilcarbamoyl)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (20 mg, 34,8 μ mol) y *N*-metilciclohexilamina (16,8 μ l, 0,139 mmol) en DMA (0,35 ml) se calentó a 80 °C durante 64 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta antes de diluirlo con DMF (0,7 ml) y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,6 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,31 min, m/z = 549 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,84 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,37 (tt, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H (la señal se superpone con HDO)), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 7H), 1,51-1,36 (m, 4H), 1,29-1,14 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 1H).

10

15

Ejemplo 90: 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



20

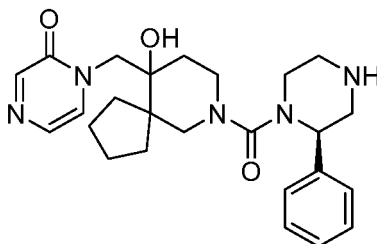
Etapa 1: cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo: preparado según el procedimiento general 8 usando (*R*)-3-fenilmorfolina (50 mg, 0,306 mmol), trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol), DIPEA (161 μ l, 0,919 mmol) y THF (1,5 ml), con agitación a 0 °C durante 30 min, calentado a ta y con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (65 mg, 94 %). Se material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 1,32 min, m/z = 226, 228 $[M+H]^+$.

25

Etapa 2: 1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 9 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (15 mg, 57,0 μ mol), cloruro de (*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (15,4 mg, 68,4 μ mol) y DIPEA (39,8 μ l, 0,228 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (13,0 mg, 47 %). LCMS (Método A): T_R = 1,02 min, m/z = 453 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,5 Hz, 5H), 7,23 (cd, J = 6,5, 1,7 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,39 (dt, J = 15,9, 4,8 Hz, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,40-2,95 (m, 5H (señal oscurecida por HDO)), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,64-1,14 (m, 8H), 1,13-1,02 (m, 1H).

35

Ejemplo 91: 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona



40

Etapa 1: (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 8 usando (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,91 mmol), trifosgeno (283 mg, 0,953 mmol), DIPEA (1,0 ml, 5,72 mmol) y THF (14 ml), con agitación a 0 °C durante 30 min, calentado a ta y con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (620 mg, cuantitativo). Se material se usó sin más purificación.

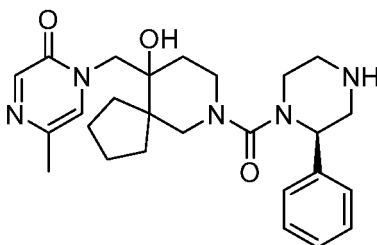
Etapa

2:

(3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona (25 mg, 94,9 μmol), (3*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (37,0 mg, 0,114 mmol), DIPEA (66,3 μl, 0,380 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (37 mg, 70 %). LCMS (Método A): T_R = 1,36 min, m/z = 552 [M+H]⁺; 496 [M-buten+H]⁺.

Etapa 3: 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirazin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 45,3 μmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 40 min para dar el compuesto del título (22,5 mg, cuantitativo). LCMS (Método B): T_R = 0,52 min, m/z = 452 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 5H), 7,19 (td, J = 7,8, 7,0, 3,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 25,9, 13,3 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 15,6, 5,3 Hz, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,26-2,85 (m, 7H), 2,77 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 1,82 (dc, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 1,64-1,14 (m, 8H), 1,07 (ddt, J = 20,2, 13,4, 6,2 Hz, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona 92:



Etapa 1: 10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-metilpirazin-2-ol (55,1 mg, 0,500 mmol), el epóxido 2 (160 mg, 0,600 mmol) y carbonato de cesio (179 mg, 0,550 mmol) en DMF (2,5 ml) a 90 °C durante 21 h 15 min para dar el compuesto del título (60,9 mg, 32 %) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS (Método A): T_R = 1,23 min, m/z = 378 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona: una solución de 10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (60,9 mg, 0,161 mmol) en TFA (0,8 ml) y DCM (1,6 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho de SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (41,2 mg, 92 %) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 0,23 min, m/z = 278 [M+H]⁺.

Etapa

3:

(3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: a una solución de trifosgeno (5,4 mg, 0,0180 mmol) en MeCN (0,36 ml) a 0 °C se le añadió piridina (17 μl, 0,210 mmol). Después de 20 min, se añadió una solución de (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,2 mg, 0,0541 mmol) en MeCN (0,36 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min más antes de dejarla calentar a ta. Después de agitar durante 2 h, se añadieron 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona (10 mg, 0,0361 mmol) y DIPEA (32 μl, 0,180 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h 30 min antes de añadir NaHCO_{3(ac.)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (17,5 mg, 85 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,42 min, m/z = 566 [M+H]⁺.

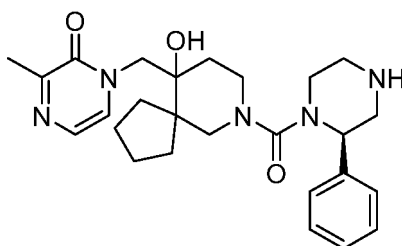
Etapa 4: 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-metilpirazin-2(1*H*)-ona: Una solución de (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-metil-2-oxopirazin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (17,5 mg, 0,0309 mmol) en TFA (0,25 ml) y DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (11,6 mg, 75 %) en

forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,65, 0,67$ min (2 diaestereoisómeros), $m/z = 466$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (d, $J = 0,9$ Hz, 0,5H), 7,96 (d, $J = 0,9$ Hz, 0,5H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 4,77 (s, 0,5H), 4,76 (s, 0,5H), 4,51 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 4,46 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 4,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 4,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,35-2,84 (m, 7H (las señales se superponen con HDO)), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,61-1,34 (m, 6H), 1,30-1,17 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 1H). NH no visible.

Ejemplo

93:

1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona



Etapas 1: 10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 3-metilpirazin-2-ol (55,1 mg, 0,500 mmol), el epóxido 2 (160 mg, 0,600 mmol) y carbonato de cesio (179 mg, 0,550 mmol) en DMF (2,5 ml) a 90 °C durante 21 h 15 min para dar el compuesto del título (121 mg, 63 %) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,25$ min, $m/z = 378$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg, 0,319 mmol) en TFA (1,6 ml) y DCM (3,2 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (82,9 mg, 93 %) en forma de una espuma de color amarillo oscuro. LCMS (Método A): $T_R = 0,23$ min, $m/z = 278$ $[M+H]^+$.

Etapas

3:

(3R)-4-((10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución de trifosgeno (5,4 mg, 0,0180 mmol) en MeCN (0,36 ml) a 0 °C se le añadió piridina (17 µl, 0,210 mmol). Después de 20 min, se añadió una solución de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,2 mg, 0,0541 mmol) en MeCN (0,36 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min más antes de dejarla calentar a ta. Después de agitar durante 3 h, se añadieron 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona (10 mg, 0,0361 mmol) y DIPEA (32 µl, 0,180 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de añadir NaHCO_{3(ac.)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (15,7 mg, 77 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 1,43$ min, $m/z = 566$ $[M+H]^+$.

Etapas 4: 1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-3-metilpirazin-2(1H)-ona: Una solución de

(3R)-4-((10-hidroxi-10-((3-metil-2-oxopirazin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,7 mg, 0,0278 mmol) en TFA (0,25 ml) y DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (11,5 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,65, 0,67$ min (2 diaestereoisómeros), $m/z = 466$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,46 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 7,45 (d, $J = 4,2$ Hz, 0,5H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,72 (s, 0,5H), 4,71 (s, 0,5H), 4,54 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 4,48 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 4,31 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 4,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,36-2,86 (m, 7H (las señales se superponen con HDO)), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 1,5H), 2,29 (s, 1,5H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,61-1,36 (m, 6H), 1,31-1,16 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 1H). NH no visible.

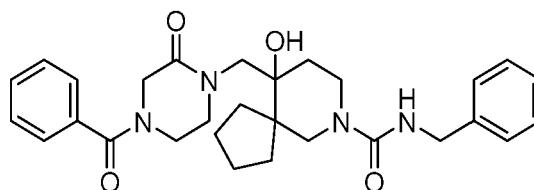
La tabla siguiente contiene los ejemplos que se prepararon usando síntesis paralela según el procedimiento general 11 o el procedimiento general 12, según se indique.

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
94 (11)		(6 <i>R</i>)-4-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona	1,19 min, 421 [M+H] ⁺
95 (11)		6-ciclopropil-4-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona	1,27 min, 447 [M+H] ⁺
96 (11)		4-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-oxa-4-azaespiro[2.5]octan-5-ona	1,31 min, 433 [M+H] ⁺
97 (11)		4-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilmorfolin-3-ona	1,19 min, 421 [M+H] ⁺
98 (12)		1-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(metoximetil)piperidin-2-ona	1,24 min, 449 [M+H] ⁺
99 (12)		1-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4,6-dimetilazepan-2-ona	1,46 min, 447 [M+H] ⁺
100 (12)		4-etil-1-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperidin-2-ona	1,39 min, 433 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
101 (12)		1-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilazetidin-2-ona	1,41 min, 453 [M+H] ⁺
102 (11)		6-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)-5,6-dihidro-7 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-7-ona	1,48 min, 454 [M+H] ⁺
103 (11)		6-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	1,48 min, 454 [M+H] ⁺
104 (12)		6-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-ona	1,26 min, 440 [M+H] ⁺
105 (11)		2-((7-((<i>R</i>)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)isoindolín-1-ona	1,62 min, 453 [M+H] ⁺
106 (12)		2-((10-hidroxi-7-((<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-aza espiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-ona	1,19 min, 440 [M+H] ⁺

Ejemplo 107: 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-bencil-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Etapa 1: 10-((4-bencil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 4-bencilpiperazin-2-ona (1,00 g, 5,3 mmol), el epóxido 2 (1,55 g, 5,8 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0,65 g, 5,8 mmol) en DMSO (10 ml), calentando a 75 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (1,55 g, 64 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,25$ min, $m/z = 402$ [M-buteno+H]⁺.

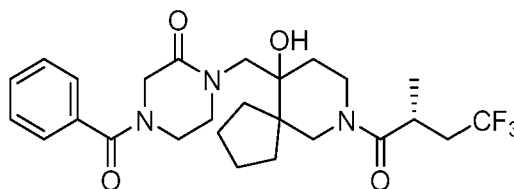
Etapa 2: 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: a una solución en agitación previamente desgasificada (llena de nuevo con nitrógeno) de 10-((4-bencil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,35 g, 2,95 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió Pd al 10 % p/p-C (0,13 g). La mezcla de reacción se evacuó y se hidrogenó a presión atmosférica. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (0,30 g, 27 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,06$ min, $m/z = 312$ [M-buteno+H]⁺.

Etapa 3: 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 4 usando 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,0816 mmol), ácido benzoico (10 mg, 0,0816 mmol), HATU (31 mg, 0,0816 mmol) y DIPEA (57 µl, 0,327 mmol) en DCM (1,6 ml) para dar el compuesto del título (31,8 mg, 82 %) en forma de una goma incolora. LCMS (Método A): $T_R = 1,35$ min, $m/z = 472$ [M+H]⁺.

Etapa 4: 4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona: una solución de 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (31,8 mg, 0,0674 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (-50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (-30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (28,3 mg, 113 %) en forma de un cristal incoloro. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 0,38$ min, $m/z = 372$ [M+H]⁺.

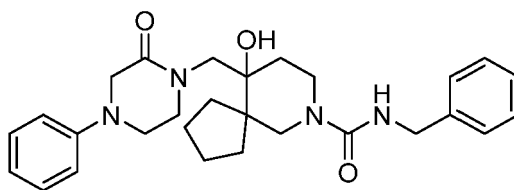
Etapa 5: 10-((4-benzoil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-N-bencil-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: Una solución de 4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (13,3 mg, 0,0358 mmol) e isocianato de bencilo (6,6 µl, 0,0537 mmol) en DCM (0,36 ml) se agitó a ta durante 16 h antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0 %; después 2 %; después 4 %; después 6 %; después 8 % de MeOH en DCM (isocrático)) para dar el compuesto del título (13,3 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,13$ min, $m/z = 505$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,56-7,38 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,28-3,95 (m, 5H), 3,91-3,35 (m, 6H), 3,22 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 1H).

Ejemplo 108:
4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



Preparado según el procedimiento general 4 usando 4-benzoil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (15 mg, 0,0404 mmol), el ácido 3 (6,3 mg, 0,0404 mmol), HATU (15,4 mg, 0,0404 mmol) y DIPEA (28 µl, 0,162 mmol) en DCM (0,81 ml) para dar el compuesto del título (18,2 mg, 81 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,19$ min, $m/z = 510$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65-7,35 (m, 5H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,30-3,83 (m, 4H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-3,02 (m, 2H), 2,93 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,69-1,00 (m, 13H).

Ejemplo 109: N-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

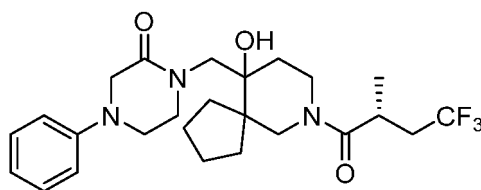


Etapa 1: 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: Un recipiente para microondas de 0,5-2 ml se cargó con Pd₂(dba)₃ (7,5 mg, 8,2 μmol), XPhos (7,8 mg, 16,3 μmol), 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,0816 mmol), Cs₂CO₃ (32 mg, 0,0980 mmol) y bromobenceno (15,4 mg, 0,0980 mmol) antes de tapar el recipiente y purgar el O₂ evacuando y volviendo a llenar el recipiente con N₂ tres veces mediante agujas insertadas a través del septo; se añadió tolueno (0,81 ml) y el recipiente se purgó de O₂ evacuando y volviendo a llenar el recipiente con N₂ tres veces más. La reacción se calentó a 110 °C (baño de aceite) durante 16 h. Después de refrigerar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con 1:1 de agua/NH₄Cl_(ac.) saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (23,6 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,64 min, *m/z* = 444 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (23,6 mg, 0,0532 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (-50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (-30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (21,4 mg, 117 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 0,64 min, *m/z* = 344 [M+H]⁺.

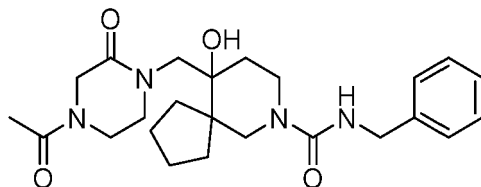
Etapa 3: *N*-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: una solución de 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona (11,1 mg, 0,0323 mmol) e isocianato de bencilo (6 μl, 0,0485 mmol) en DCM (0,33 ml) se agitó a ta durante 16 h antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0 %; después 2 %; después 4 % de MeOH en DCM (isocrático)) para dar el compuesto del título (12,5 mg, 78 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, *m/z* = 477 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,26-7,11 (m, 5H), 6,97-6,88 (m, 3H), 6,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,55-3,38 (m, 4H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 1H).

Ejemplo 110: 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona



Preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiperazin-2-ona (10,3 mg, 0,0300 mmol), el ácido 3 (4,7 mg, 0,0300 mmol), HATU (11,4 mg, 0,0300 mmol) y DIPEA (21 μl, 0,120 mmol) en DCM (0,6 ml) para dar el compuesto del título (10,8 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,41 min, *m/z* = 482 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,79-4,65 (m, 1H), 4,25-2,95 (m, 12H (las señales se superponen con HDO)), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,73-1,03 (m, 13H).

Ejemplo 111: 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-*N*-bencil-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



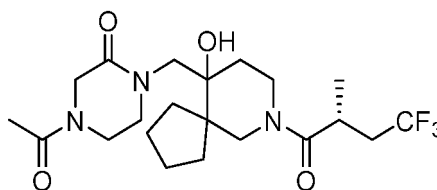
Etapa 1: 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: se añadió anhídrido acético (39 μ l, 0,408 mmol) a una solución de 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,0816 mmol) y trietilamina (0,114 ml, 0,816 mmol) en DCM (0,81 ml). Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado (7 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg, 98 %) en forma de una goma incolora. LCMS (Método A; 220 nm): $T_R = 1,06$ min, $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 4-acetil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona: Una solución de 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (33 mg, 0,0806 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con DCM/MeOH (-50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/ NH_3 7 M en MeOH (-30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (21,7 mg, 87 %) en forma de una espuma de color blanquecino. Este material se usó con purificación adicional. LCMS (Método A; 220 nm): $T_R = 0,28$ min, $m/z = 310$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 10-((4-acetil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-N-bencil-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: Una solución de 4-acetil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (11,2 mg, 0,0362 mmol) e isocianato de bencilo (6,7 μ l, 0,0543 mmol) en DCM (0,36 ml) se agitó a ta durante 45 min antes de añadir isocianato de bencilo (3,4 μ l, 0,0272 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0 %; después 3 %; después 6 %; después 10 % de MeOH en DCM (isocrático)) para dar el compuesto del título (11,9 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,94$ min, $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,36-7,26 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,51 (s, 0,4H), 4,50 (s, 0,6H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,18-3,86 (m, 3H), 3,81-3,30 (m, 6H), 3,22 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,03 (s, 1,8H), 2,00 (s, 1,2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,65-1,26 (m, 8H), 1,18-1,07 (m, 1H).

Ejemplo 112:

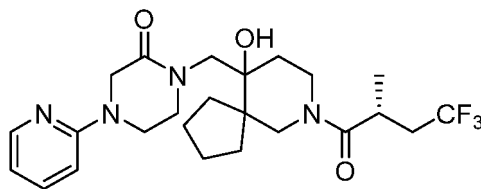
4-acetil-1-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



Preparada según el procedimiento general 4 usando 4-acetil-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (10,5 mg, 0,0339 mmol), el ácido 3 (5,3 mg, 0,0339 mmol), HATU (12,9 mg, 0,0339 mmol) y DIPEA (23,7 μ l, 0,136 mmol) en DCM (0,68 ml) para dar el compuesto del título (14,5 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,99$ min, $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,71-4,58 (m, 1H), 4,19-3,92 (m, 3H), 3,80-3,24 (m, 6H (las señales se superponen con HDO)), 3,21-3,01 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,32-2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1,7H), 2,00 (s, 1,3H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,71-1,03 (m, 13H).

Ejemplo 113:

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



Etapa 1: 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: Un recipiente para microondas de 0,5-2 ml se cargó con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,5 mg, 8,2 μ mol), XPhos (7,8 mg, 16,3 μ mol), 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,0816 mmol), Cs_2CO_3 (32 mg, 0,0980 mmol) y 2-bromopiridina (15,5 mg, 0,0980 mmol) antes de que el recipiente se tapara y se purgara de O_2 evacuando y volviendo a llenar el recipiente con N_2 tres veces mediante agujas insertadas a través del septo; se añadió tolueno (0,81 ml) y el recipiente se purgó de O_2 evacuando y volviendo a llenar el recipiente con N_2 tres veces más. La reacción se calentó a 110 $^\circ\text{C}$ (baño de aceite) durante 17 h antes de calentar con irradiación con microondas a 140 $^\circ\text{C}$ durante 15 min y posteriormente a 160 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. Después de la refrigeración a ta, la mezcla

de reacción se diluyó con 1:1 de agua/ $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (3,8 mg, 10 %) en forma de una película de color amarillo oscuro. LCMS (Método A): $T_R = 0,95$ min, $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

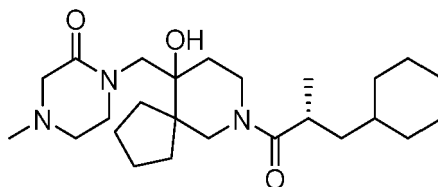
Etapa

2:1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazin-2-ona: una solución de 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (7 mg, 0,0157 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (42 μl , 1,2 mmol) en DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante 24 h antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo se le añadió el ácido 3 (3,7 mg, 0,0236 mmol), HATU (9 mg, 0,0236 mmol) y DCM (0,3 ml) antes de añadir DIPEA (11 μl , 0,0630 mmol). Después de agitar durante 2 h la mezcla de reacción se diluyó con $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$ saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después cartucho FlashPure sílica de 12 g, de Buchi, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano, después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (4,4 mg, 53 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 0,79$ min, $m/z = 483$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,16-8,09 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,24-2,93 (m, 12H (las señales se superponen con HDO)), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 1H), 1,72-1,25 (m, 9H), 1,18-1,03 (m, 4H).

Ejemplo

114:

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



Etapa 1: 10-hidroxi-10-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (59 mg, 0,160 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió una solución al 37 % de formaldehído en agua (64 μl , 0,319 mmol) seguido de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (169 mg, 0,798 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta antes de evaporar los volátiles a presión reducida y el residuo se recogió en DCM y se lavó con $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ 1 M. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo usando DCM (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (separador de fases) y se evaporaron a presión reducida para dar el producto del título (60 mg, 98 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): $T_R = 0,77$ min, $m/z = 382$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

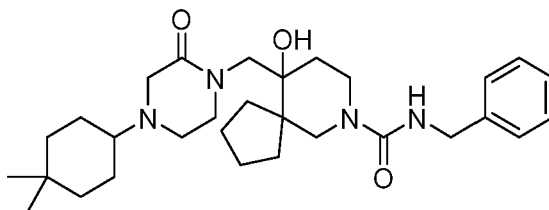
Etapa 2: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,137 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el producto en bruto. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM; después 0-50 % de una solución madre de NH_3 al 20 % 7 N/MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (35 mg, 90 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): $T_R = 0,28$ min, $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 1-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-metilpiperazin-2-ona (11,5 mg, 0,041 mmol), el ácido 1 (7,0 mg, 0,041 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) y DIPEA (29 μl , 0,164 mmol) en DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (7 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 0,95$ min, $m/z = 434$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,80-4,62 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 0,5H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,13-2,77 (m, 4,5H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,74 (m, 1H), 1,69-1,03 (m, 19H), 0,98-0,90 (m, 3H), 0,88-0,77 (m, 2H).

Ejemplo

115:

N-bencil-10-((4-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

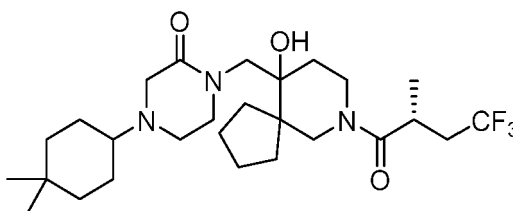


Etapa 1: 10-((4-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: se disolvió 10-hidroxi-10-((2-oxopiperazin-1-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,136 mmol) en MeOH (3 ml) y se añadió 4,4-dimetilciclohexan-1-ona (36 μ l, 0,951 mmol) seguido de NaHB(OAc)₃ (144 mg, 0,680 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta antes de cargar la mezcla de reacción sobre una columna SCX-2 prelavada y se lavó con MeOH al 20 % en DCM. El producto se eluyó después con NH₃ al 20 % 7 N en MeOH/DCM y las fracciones que contenían producto se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El material se volvió a purificar purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM, después 0-10 % de una solución madre de NH₃ al 20 % 7 N/MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (29 mg, 45 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): T_R = 1,10 min, *m/z* = 478 [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-(4,4-dimetilciclohexil)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((4-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (29 mg, 0,062 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,5 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título en bruto (25 mg, >100 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): T_R = 0,35 min, *m/z* = 378 [M+H]⁺.

Etapa 3: *N*-bencil-10-((4-(4,4-dimetilciclohexil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: a una solución de 4-(4,4-dimetilciclohexil)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (12 mg, 0,033 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió bencilisocianato (4 mg, 0,033 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (10 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,31 min, *m/z* = 511 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,24-7,19 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 6H), 1,44-1,15 (m, 9H), 1,13-1,01 (m, 3H), 0,84-0,77 (m, 6H).

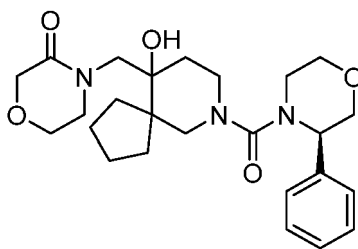
Ejemplo 116: 4-(4,4-dimetilciclohexil)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona



Preparada según el procedimiento general 4 usando 4-(4,4-dimetilciclohexil)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piperazin-2-ona (15 mg, 0,041 mmol), el ácido 3 (6,4 mg, 0,041 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) y DIPEA (29 μ l, 0,164 mmol) en DCM (0,5 ml) para dar el compuesto del título (10 mg, 47 %). LCMS (Método A): T_R = 1,09 min, *m/z* = 516 [M+H]⁺.

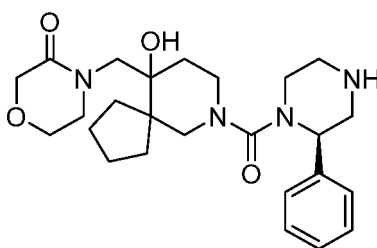
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,85-4,69 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,84-3,56 (m, 2H), 3,55-3,31 (m, 2H), 3,27-3,02 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,32-2,12 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,69-1,03 (m, 21H), 0,92-0,84 (m, 6H).

Ejemplo 117: 4-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



Preparada según el procedimiento general 9 usando 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (18 mg, 67,1 μ mol), cloruro de (*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (18,2 mg, 80,5 μ mol) y DIPEA (46,9 μ l, 0,268 mmol) en DCM (1,2 ml) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 24 %). LCMS (Método A): T_R = 1,05 min, m/z = 458 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 7,23 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 4,14-3,99 (m, 3H), 3,87-3,64 (m, 7H), 3,60-3,38 (m, 2H), 3,33 (ddd, J = 10,9, 7,8, 5,2 Hz, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 3H), 1,77 (dc, J = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,61-1,37 (m, 7H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,03 (tt, J = 13,6, 6,2 Hz, 1H).

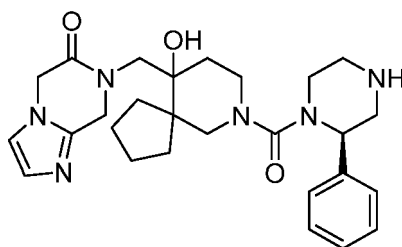
Ejemplo 118: 4-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona



Etapa 1: (*3R*)-4-(10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 4-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona (30 mg, 0,112 mmol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (43,4 mg, 0,134 mmol), DIPEA (78,1 μ l, 0,447 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 17 h para dar el compuesto del título (40 mg, 64 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,39 min, m/z = 557 $[M+H]^+$; 501 $[M-buteno+H]^+$.

Etapa 2: 4-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)morfolin-3-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (*3R*)-4-(10-hidroxi-10-((3-oxomorfolino)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 71,9 μ mol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 40 min para dar el compuesto del título (23,4 mg, 67 %). LCMS (Método B): T_R = 0,65 min, m/z = 457 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31-7,24 (m, 4H), 7,18 (tt, J = 5,6, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 14,7, 5,3 Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 3H), 3,86-3,70 (m, 3H), 3,57-3,44 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 2H (señal oscurecida por HDO)), 3,14 (dd, J = 26,5, 12,8 Hz, 1H), 3,01 (dt, J = 9,2, 5,9 Hz, 2H), 2,97-2,82 (m, 4H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,52 (s, 1H (señal oscurecida por DMSO)), 1,75 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,46 (dddd, J = 25,1, 19,1, 13,0, 6,9 Hz, 7H), 1,27-1,11 (m, 1H), 1,03 (ddt, J = 20,4, 13,2, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 119:
7-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6(5*H*)-ona



Etapa 1: 10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6(5*H*)-ona (0,100 g, 0,7 mmol) [disponible en el mercado, el epóxido 2 (0,21 g, 0,8 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (0,09 g, 0,8 mmol) en

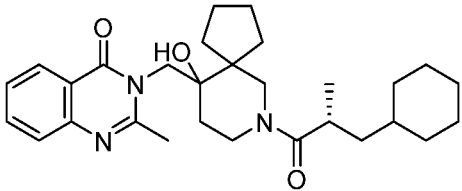
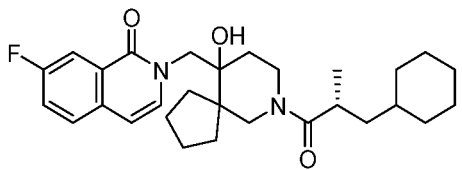
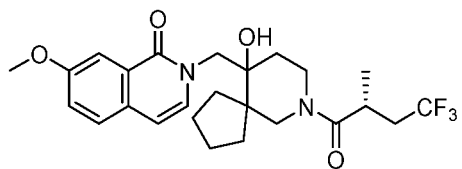
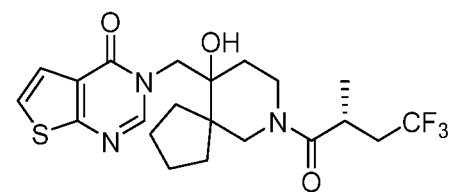
DMSO (1 ml), calentando a 75 °C durante 3 días para dar el compuesto del título (0,045 g, 15 %). LCMS (Método C): T_R = 1,05 min, m/z = 405 $[M+H]^+$.

5 **Etapas** 2: 7-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 74,2 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (20 mg, 88 %). LCMS (Método B): T_R = 0,19 min, m/z = 305 $[M+H]^+$.

10 **Etapas** 3: (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 7-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona (10 mg, 32,9 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,8 mg, 39,4 μ mol), DIPEA (23 μ l, 0,131 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (15 mg, 77 %). LCMS (Método B): T_R = 0,97 min, m/z = 593 $[M+H]^+$; 537 $[M-\text{buteno}+H]^+$.

20 **Etapas** 4: 7-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6(5H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 25,3 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida y se liofilizó para dar el compuesto del título (11,9 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 0,46 min, m/z = 493 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31-7,24 (m, 4H), 7,18 (ddt, J = 8,2, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 16,2, 10,0 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 17,4, 5,8 Hz, 1H), 4,70-4,52 (m, 3H), 4,32-4,17 (m, 2H), 3,52 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27-3,09 (m, 1H), 3,07-2,84 (m, 6H), 2,76 (td, J = 8,6, 7,5, 3,9 Hz, 2H), 1,78 (dd, J = 14,5, 8,1 Hz, 1H), 1,68-0,97 (m, 9H). No se observó señal de NH.

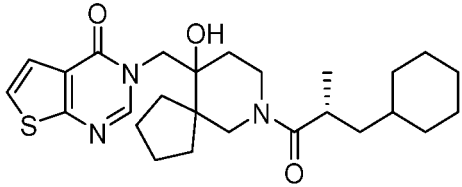
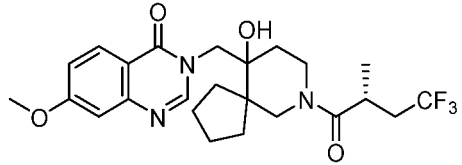
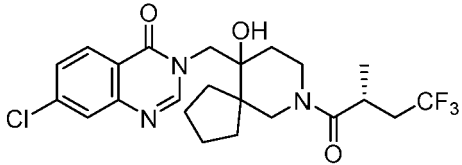
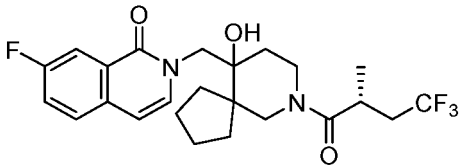
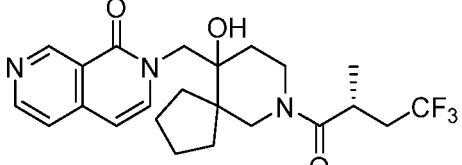
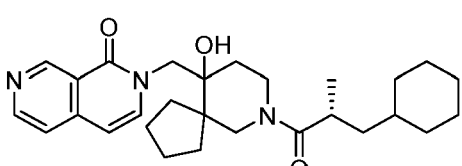
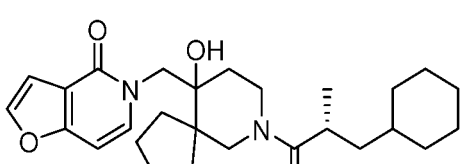
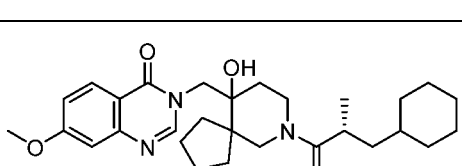
30 La tabla de ejemplos siguiente se preparó usando síntesis paralela según el procedimiento general 11.

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T_R , m/z
120		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilquinazolin-4(3H)-ona	1,66 min, 480 $[M+H]^+$
121		2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona	1,74 min, 483 $[M+H]^+$
122		2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona	1,53 min, 481 $[M+H]^+$
123		3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	1,36 min, 458 $[M+H]^+$

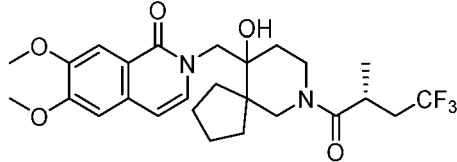
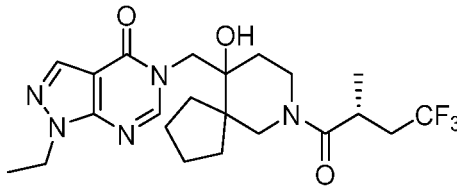
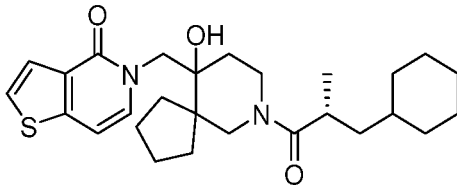
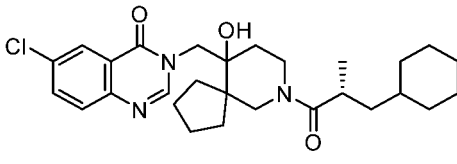
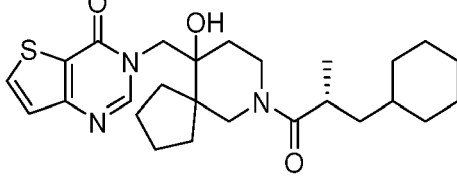
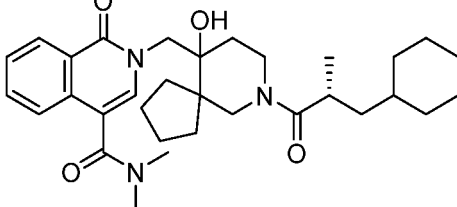
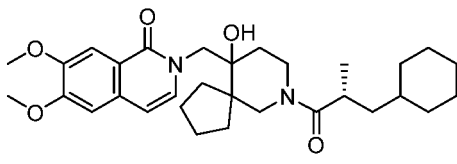
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
124		5-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-etil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-b]pirimidin-4-ona	1,55 min, 484 [M+H] ⁺
125		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	1,67 min, 480 [M+H] ⁺
126		2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(trifluorometil)isoquinolin-1(2H)-ona	1,58 min, 519 [M+H] ⁺
127		2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona	1,70 min, 495 [M+H] ⁺
128		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,59 min, 466 [M+H] ⁺
129		7-cloro-3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,71 min, 500 [M+H] ⁺
130		2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carboxamida	1,37 min, 522 [M+H] ⁺
131		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	1,63 min, 484 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
132		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	1,59 min, 472 [M+H] ⁺
133		3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	1,39 min, 482 [M+H] ⁺
134		7-cloro-3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,47 min, 486 [M+H] ⁺
135		7-fluoro-2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)isoquinolin-1(2H)-ona	1,53 min, 469 [M+H] ⁺
136		2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona	1,19 min, 452 [M+H] ⁺
137		2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona	1,47 min, 466 [M+H] ⁺
138		5-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	1,60 min, 455 [M+H] ⁺
139		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona	1,64 min, 496 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
140		2-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	1,44 min, 511 [M+H] ⁺
141		1-etil-5-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1,33 min, 470 [M+H] ⁺
142		5-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	1,64 min, 471 [M+H] ⁺
143		6-cloro-3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,73 min, 500 [M+H] ⁺
144		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona	1,60 min, 472 [M+H] ⁺
145		2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-N,N-dimetil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carboxamida	1,59 min, 536 [M+H] ⁺
146		2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona	1,68 min, 525 [M+H] ⁺

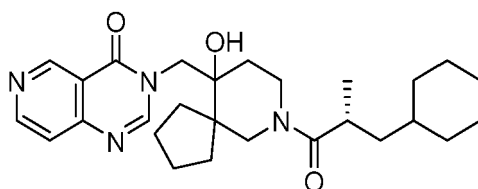
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
147		6-cloro-3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,49 min, 486 [M+H] ⁺
148		6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,35 min, 470 [M+H] ⁺
149		6-cloro-7-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,50 min, 504 [M+H] ⁺
150		6-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[3,4-b]pirazin-5(6H)-ona	1,38 min, 467 [M+H] ⁺
151		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6,7-difluoroquinazolin-4(3H)-ona	1,69 min, 502 [M+H] ⁺
152		5-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-etil-2,5-dihidro-4H-pirazol-3(4-d)pirimidin-4-ona	1,58 min, 484 [M+H] ⁺
153		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	1,57 min, 481 [M+H] ⁺
154		3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	1,66 min, 484 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
155		6-cloro-3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	1,62 min, 518 [M+H] ⁺
156		7-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1,43 min, 470 [M+H] ⁺

Ejemplo 157:
3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



5

Etapas 1: 10-hidroxi-10-((4-oxopirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (73,6 mg, 0,500 mmol), el epóxido 2 (134 mg, 0,500 mmol), carbonato de cesio (179 mg, 0,550 mmol) en DMF (2.5 ml), calentando a 80 °C durante 66 h para dar el compuesto del título (87 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,19 min, m/z = 415 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 5H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H).

15

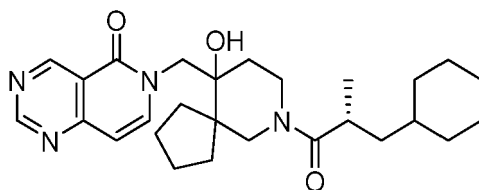
Etapas 2: 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((4-oxopirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0,210 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,05 ml, 4,20 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 50 °C durante 45 min antes de añadir 1,4-dioxano (1 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 90 min antes de dejar enfriar la mezcla de reacción a ta y se añadió DCM (2 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con DCM (3 x 2 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50 °C. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de DCM en ciclohexano; después 0-30 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (15 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,22 min, m/z = 315 [M+H]⁺.

20

Etapas 3: 3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona: Preparado de acuerdo con el procedimiento general 4 usando 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0477 mmol), el ácido 1 (8,1 mg, 0,0477 mmol), HATU (18,1 mg, 0,0477 mmol) y DIPEA (33 µl, 0,191 mmol) en DCM (0,95 ml) para dar el compuesto del título (20,2 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro después de la liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,30, 1,31 min (2 diastereoisómeros), m/z = 467 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,72-4,53 (m, 1H), 3,93-3,53 (m, 3H), 3,49-3,15 (m, 2H (señales de superposición con HDO)), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 1H), 1,78-1,02 (m, 20H), 1,02-0,88 (m, 3H), 0,90-0,74 (m, 2H).

35

Ejemplo 158:
6-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Etapas 1: 10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (2,00 g, 13,6 mmol), el epóxido 2 (5,45 g, 20,4 mmol), carbonato de cesio (6,64 g, 20,4 mmol) en DMF (20 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (4,20 g, 75 %) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

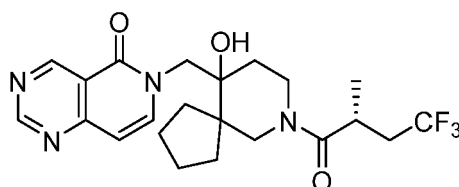
Etapas 2: 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: A una solución en agitación de 10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (4,14 g, 10 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se le añadió TFA (4,0 ml). Después de 24 h, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió en agua y se basificó a aprox. pH 10 usando solución (ac) de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se trituró con isopropanol caliente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,10 g, 35 %). LCMS (Método C): $T_R = 0,75$ min, $m/z = 315$ $[M+H]^+$.

Etapas

6-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona: se añadió DIPEA (0,033 ml, 0,191 mmol) a una solución en agitación de 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20,0 mg, 0,0636 mmol), ácido (R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoico (10,8 mg, 0,0636 mmol) y HATU (29,0 mg, 0,0763 mmol) y DCM (1,0 ml) a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre más DCM y solución (ac) de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica resultante se separó, se extrajo (x 3), se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna KP-NH de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) y se liofilizó para dar el compuesto del título (17,5 mg, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 1,50$ min, $m/z = 467$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,82-4,58 (m, 2H), 3,93-3,04 (m, 5H, superposición con HDO), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,82-0,72 (m, 25H).

Ejemplo

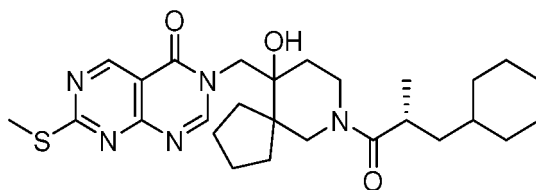
6-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona



Se añadió DIPEA (0,03 ml, 0,1909 mmol) a una solución en agitación de 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona (20,0 mg, 0,0636 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico (9,9 mg, 0,0636 mmol) y HATU (29,0 mg, 0,0763 mmol) en DCM (1 ml) a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre más DCM y solución (ac) de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica resultante se separó, se extrajo (x 3), se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna KP-NH de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) y se liofiliza para dar el compuesto del título (11,3 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 1,08$ min, $m/z = 453$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,49-9,44 (m, 1H), 9,36-9,30 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 6,72-6,63 (m, 1H), 4,83-4,54 (m, 2H), 4,01-2,93 (m, 5H, superposición con el pico de HDO), 2,84-2,62 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 1H), 1,82-0,77 (m, 13H).

Ejemplo

3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metilitio)pirido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

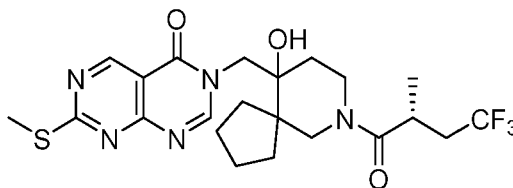


Etapas 1: 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirido[4,5-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de 7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (500 mg, 2,57 mmol), 1-oxa-10-azadiespiro[2.0.4⁴.4³]dodecan-10-carboxilato de terc-butilo (688 mg, 2,57 mmol) y DIPEA (2,25 ml, 12,9 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) se agitó a 100 °C. Después de 20 h, la temperatura se elevó a 110 °C. Después de 2 h más, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con cloruro de amonio saturado (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y se secó usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (1,06 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 462$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirimido[4,5-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,433 mmol) en TFA (2,0 ml, 26,0 mmol) y DCM (2 ml) se agitó a ta. Después de 30 min, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se repartió entre DCM y solución (ac) de bicarbonato sódico, se extrajo (DCM x 2) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna KP-NH de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (11,7 mg, 7,5 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,43$ min, $m/z = 362$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: 3-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: se añadió DIPEA (0,017 ml, 0,0971 mmol) a una solución en agitación de 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona (11,7 mg, 0,0324 mmol), ácido (R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoico (5,5 mg, 0,0324 mmol) y HATU (14,8 mg, 0,0388 mmol) y DCM (1 ml) a ta. Después de 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre más DCM y solución (ac) de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica resultante se separó, se extrajo (x 3), se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) y se liofiliza para dar el compuesto del título (5,6 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 1,67$ min, $m/z = 514$ $[M+H]^+$. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,27 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 3,91-3,02 (m, 4H, superposición con HDO), 2,96-2,79 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,08-0,74 (m, 27H).

Ejemplo 161: 3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona

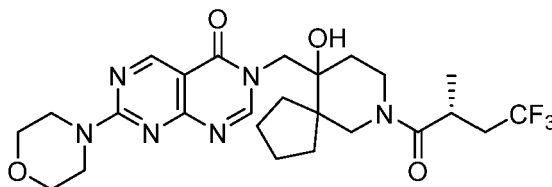


Etapas 1: clorhidrato de 3-((10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,5 ml, 72,0 mmol) a 10-hidroxi-10-((7-(metiltio)-4-oxopirimido[4,5-d]pirimidin-3(4H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,08 mmol) y se agitó. Después de 30 min, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título en bruto (512 mg, >100 %) en forma de un sólido de color naranja claro que se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 0,35$ min, $m/z = 362$ $[M-Cl]^+$.

Etapas 2: 3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona: se añadió DIPEA (0,76 ml, 4,33 mmol) a una solución en agitación de clorhidrato de 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-4(3H)-ona en bruto (estimado 431 mg, 1,08 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico (169 mg, 1,08 mmol) y HATU (494 mg, 1,30 mmol) y DCM (10 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre más DCM y solución (ac) de bicarbonato sódico. La mezcla bifásica resultante se separó, se extrajo (x 3), se secó (separador de fases), los disolventes se eliminaron al

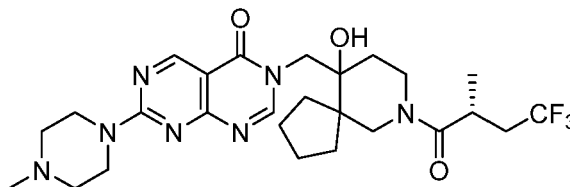
vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) y se liofilizó para dar el compuesto del título (136 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,27$ min, $m/z = 500$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,29-9,25 (m, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,56 (ddd, 1H), 4,01-2,89 (m, 4H, superposición con HDO), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,10-0,80 (m, 15H).

Ejemplo 162:
3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-morfolinopirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



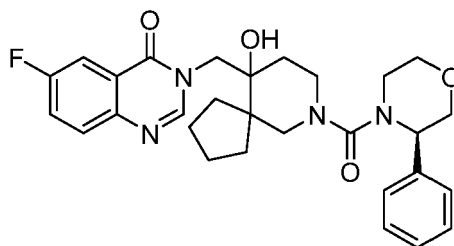
Se añadió mCPBA (<77 % puro) (9,1 mg, 0,0406 mmol) en DCM (0,25 ml) a una solución en agitación de 3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (15,0 mg, 0,0301 mmol) en tolueno (1,0 ml) en un recipiente de 4 ml. El recipiente se cerró herméticamente y después de 15 min, se añadieron morfolina (0,0026 ml, 0,0301 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,0903 mmol), sucesivamente. Después de 30 min más, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc en ciclohexano) y se liofilizó para dar el compuesto del título (10,3 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 1,18$ min, $m/z = 539$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,52 (ddd, 1H), 4,05-2,90 (m, 12H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,60 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,09-1,86 (m, 1H), 1,80-0,76 (m, 14H).

Ejemplo 163:
3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona



Se añadió mCPBA (<77 % puro) (9,1 mg, 0,0406 mmol) en DCM (0,25 ml) a una solución en agitación de 3-((10-hidroxi-7-((R)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (15,0 mg, 0,0301 mmol) en tolueno (1,0 ml) en un recipiente de 4 ml. El recipiente se cerró herméticamente y después de 15 min, se añadieron 1-metilpiperazina (0,0033 ml, 0,0301 mmol) y DIPEA (0,0158 ml, 0,0903 mmol), sucesivamente. Después de 1 h más, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) y se liofiliza para dar el compuesto del título (14,0 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): $T_R = 0,85$ min, $m/z = 552$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,52 (ddd, 1H), 4,08-2,94 (m, 8H, superposición con el pico de disolvente), 2,84-2,61 (m, 1H, superposición con el pico de disolvente), 2,42-2,15 (m, 8H, superposición con el pico de disolvente), 2,10-1,85 (m, 1H), 1,80-0,75 (m, 14H).

Ejemplo 164:
6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



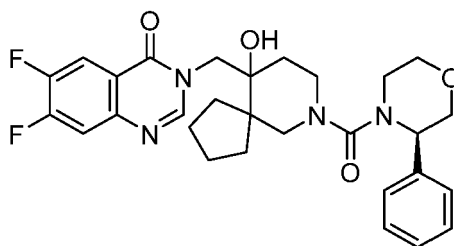
Etapas: 10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo:

preparado según el procedimiento general 2 usando 6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (0,20 g, 1,2 mmol), el epóxido 2 (0,49 g, 1,8 mmol), carbonato de cesio (0,60 g, 1,8 mmol) en DMF (2 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,42 g, 80 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,49$ min, $m/z = 376$ [M-buteno+H]⁺.

5 **Etapla 2:** 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,139 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (48 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 0,61$ min, $m/z = 332$ [M+H]⁺.

10 **Etapla 3:** 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 9 usando 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 75,4 μmol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (20,4 mg, 90,5 μmol) y DIPEA (53 μl, 0,302 mmol) en DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (22 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 521$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,84 (td, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,36-7,20 (m, 5H), 4,75 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 30,4, 13,7$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 23,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,79-3,64 (m, 5H), 3,58 (dc, $J = 13,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,40-2,96 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,69-1,19 (m, 8H), 1,16-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 165:
6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona

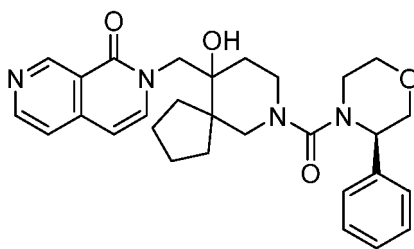


25 **Etapla 1:** 10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 6,7-difluoroquinazolin-4(3H)-ona (0,20 g, 1,1 mmol), el epóxido 2 (0,44 g, 1,7 mmol), carbonato de cesio (0,54 g, 1,7 mmol) en DMF (2 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,22 g, 45 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,52$ min, $m/z = 394$ [M-buteno+H]⁺.

30 **Etapla 2:** 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,134 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (48 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 0,70$ min, $m/z = 350$ [M+H]⁺.

35 **Etapla 3:** 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 9 usando 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 71,6 μmol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (19,4 mg, 85,9 μmol) y DIPEA (50 μl, 0,286 mmol) en DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (11,8 mg, 30 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 539$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,09 (c, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 11,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 5H), 4,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 30,7, 13,7$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 23,0, 4,9$ Hz, 1H), 3,80-3,62 (m, 5H), 3,57 (dd, $J = 12,8, 6,2$ Hz, 1H), 3,40-2,96 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 1,90 (ddt, $J = 19,3, 13,3, 6,5$ Hz, 1H), 1,69-1,17 (m, 8H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 166:
2-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona

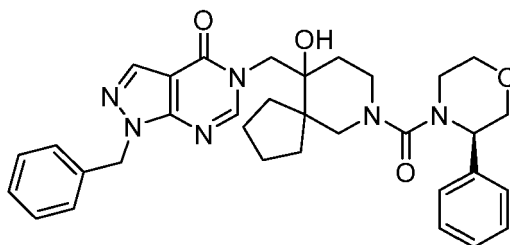


Etapas 1: 10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 2,7-naftiridin-1(2H)-ona (0,20 g, 1,4 mmol), el epóxido 2 (0,55 g, 2,1 mmol), carbonato de cesio (0,67 g, 2,1 mmol) en DMF (2 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,45 g, 80 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,24$ min, $m/z = 414$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,145 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (50 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 0,29$ min, $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: 2-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona: preparada según el procedimiento general 9 usando 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (25 mg, 79,8 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (21,6 mg, 95,7 μ mol) y DIPEA (56 μ l, 0,319 mmol) en DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (21,3 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 0,96$ min, $m/z = 503$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,35 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 5,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,4, 6,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 6,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,39 (dt, $J = 22,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,79-3,55 (m, 6H), 3,42-2,95 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 1,88 (tt, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,69-1,17 (m, 8H), 1,09 (dc, $J = 13,3, 6,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 167:
1-bencil-5-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapas 1: 10-((1-bencil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-bencil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,40 g, 1,8 mmol), el epóxido 2 (0,71 g, 2,7 mmol), carbonato de cesio (0,86 g, 2,7 mmol) en DMF (4 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,35 g, 40 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,57$ min, $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

Etapas 2: 1-bencil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((1-bencil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,142 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (58 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 0,80$ min, $m/z = 394$ $[M+H]^+$.

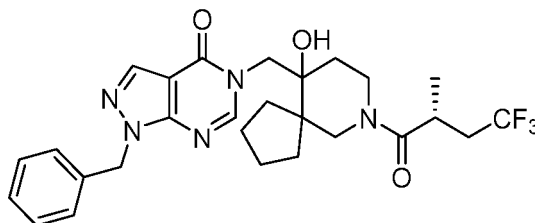
Etapas 3: 1-bencil-5-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 9 usando 1-bencil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (19,9 mg, 50,6 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (13,7 mg, 60,7 μ mol) y DIPEA (35 μ l, 0,202 mmol) en DCM (1,5 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (15,5 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 583$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37-7,18 (m, 10H), 5,50 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 30,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,38 (dt, $J = 23,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,79-3,53 (m, 6H), 3,42-2,95 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 1,88 (ddd, $J = 26,1, 12,5, 6,9$ Hz, 1H),

1,67-1,13 (m, 8H), 1,07 (dc, $J = 14,1, 8,4, 7,2$ Hz, 1H).

Ejemplo

168:

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

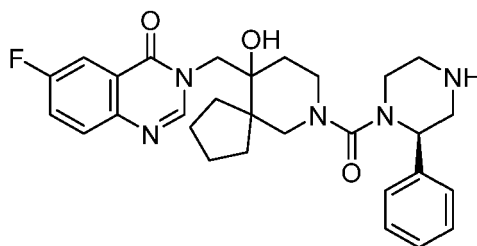


preparada según el procedimiento general 4 usando 1-bencil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (20 mg, 50,8 μ mol), el ácido 3 (9,5 mg, 61,0 μ mol), HATU (25,1 mg, 66,1 μ mol) y DIPEA (27 μ l, 0,153 mmol) en DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (15,6 mg, 57 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,45$ min, $m/z = 532$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 6,5$ Hz, 2H), 7,29 (td, $J = 8,3, 7,8, 4,0$ Hz, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,80 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,73-4,49 (m, 1H), 3,74-2,90 (m, 6H (señales de superposición con la señal de HDO)), 2,83-2,64 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 1H), 1,82-1,00 (m, 12H).

Ejemplo

169:

6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



Etapas

1:

(3*R*)-4-(10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (25 mg, 75,4 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (29,4 mg, 90,5 μ mol), DIPEA (53 μ l, 0,302 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 17 h para dar el compuesto del título (19 mg, 40 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,68$ min, $m/z = 620$ $[M+H]^+$.

Etapas

2:

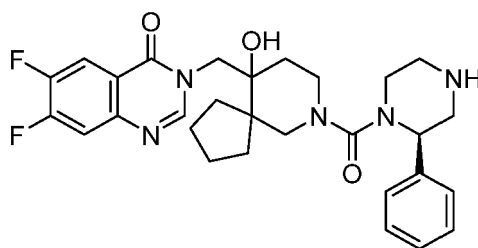
6-fluoro-3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona:

preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-((6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (19 mg, 30,7 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (14,7 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,86$ min, $m/z = 520$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J = 9,2, 6,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 18,1, 8,7, 4,0$ Hz, 2H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,19 (ddd, $J = 13,1, 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 21,0, 13,7$ Hz, 1H), 4,29 (dt, $J = 23,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,56 (dt, $J = 10,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,37-2,84 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,77 (c, $J = 10,1, 7,4$ Hz, 2H), 2,58-2,17 (s a, 1H (señal oscurecida por el DMSO)), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,69-1,18 (m, 8H), 1,16-1,01 (m, 1H).

Ejemplo

170:

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

**Etapas**

1:

(3R)-4-((10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (25 mg, 71,6 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27,9 mg, 85,9 μ mol), DIPEA (50 μ l, 0,286 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 17 h para dar el compuesto del título (18 mg, 39 %). LCMS (Método A): T_R = 1,74 min, m/z = 638 $[M+H]^+$; 582 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

Etapas

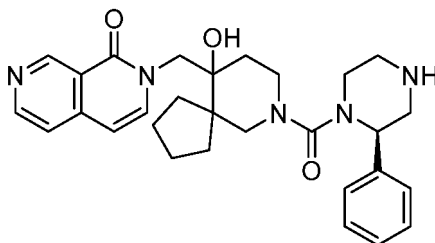
2:

6,7-difluoro-3-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-((10-((6,7-difluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18 mg, 28,2 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (11,9 mg, 77 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,94 min, m/z = 538 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,09 (ddd, J = 10,3, 8,6, 6,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 4,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 20,5, 13,8 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 23,0, 5,3 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 13,9 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 10,3, 9,7, 4,4 Hz, 1H), 3,37-2,85 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,58-2,27 (s a, 1H (señal oscurecida por el DMSO)), 1,89 (d_c , J = 14,1, 7,4 Hz, 1H), 1,68-1,17 (m, 8H), 1,08 (ddd, J = 19,1, 13,2, 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo

171:

2-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona

**Etapas**

1:

(3R)-4-((10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona (25 mg, 79,8 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (31,1 mg, 95,7 μ mol), DIPEA (56 μ l, 0,319 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 17 h para dar el compuesto del título (40 mg, 83 %). LCMS (Método A): T_R = 1,36 min, m/z = 602 $[M+H]^+$; 546 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

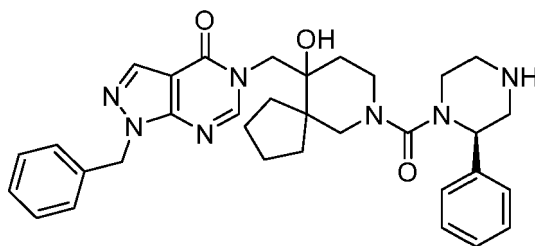
Etapas 2: 2-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2,7-naftiridin-1(2H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando

(3R)-4-((10-hidroxi-10-((1-oxo-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 66,5 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (24,9 mg, 73 %). LCMS (Método A): T_R = 0,56 min, m/z = 502 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,36 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,19 (dt, J = 8,6, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,29 (dt, J = 22,8, 5,3 Hz, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 3,37-2,84 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,77 (h, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57-2,21 (s a, 1H (señal oscurecida por el DMSO)), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,68-1,41 (m, 6H), 1,38-1,18 (m, 2H), 1,09 (td, J = 13,8, 6,5 Hz, 1H).

Ejemplo

172:

1-bencil-5-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

**Etapas**

1:

5 *(3R)-4-(10-((1-bencil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo:* preparado según el procedimiento general 9 usando 1-bencil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20 mg, 50,6 μmol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (19,7 mg, 60,7 μmol), DIPEA (35 μl , 0,201 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a *ta* durante 17 h para dar el compuesto del título (28 mg, 81 %). LCMS (Método A): T_R = 1,73 min, m/z = 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 626 $[\text{M}-\text{buteno}+\text{H}]^+$.

Etapas

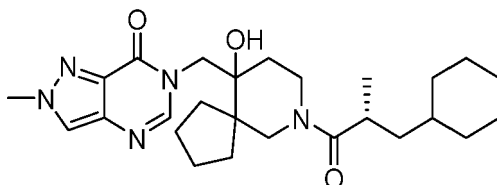
2:

15 *1-bencil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona:* preparada según el procedimiento general 3 usando (*3R*)-4-(10-((1-bencil-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 mg, 41,1 μmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a *ta* durante 1,5 h para dar el compuesto del título (15,3 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,98 min, m/z = 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 2H), 7,28 (td, J = 7,4, 6,7, 4,3 Hz, 7H), 7,18 (tdd, J = 8,5, 6,7, 3,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,6, 13,7 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 24,6, 5,3 Hz, 1H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,37-2,84 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,58-2,30 (s a, 1H (señal oscurecida por el DMSO)), 1,86 (dt, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 1,67-1,00 (m, 9H).

Ejemplo

173:

25 6-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

**Etapas**

1:

30 *10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo:* preparado según el procedimiento general 2 usando 2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (1,20 g, 8 mmol), el epóxido 2 (3,21 g, 12 mmol), carbonato de cesio (3,91 g, 12 mmol) en DMF (12 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (1,62 g, 49 %). LCMS (Método C): T_R = 1,31 min, m/z = 362 $[\text{M}-\text{buteno}+\text{H}]^+$.

Etapas

2:

40 *6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona:* preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,479 mmol), DCM (4 ml) y TFA (2 ml), con agitación a *ta* durante 20 min para dar el compuesto del título (142 mg, 93 %). LCMS (Método B): T_R = 0,47 min, m/z = 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas

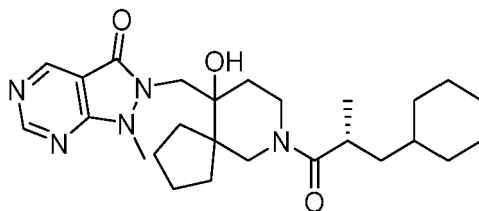
3:

45 *6-((7-((*R*)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona:* preparada según el procedimiento general 4 usando 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (20,0 mg, 0,063 mmol), el ácido 1 (10,7 mg, 0,063 mmol), HATU (28,8 mg, 0,076 mmol) y DIPEA (33 μl , 0,189 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (23,6 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 1,31 min, m/z = 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72-3,52 (m, 2H), 3,46-3,17 (m, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 1H), 1,72-1,33 (m, 13H), 1,26-1,03 (m, 8H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,89-0,75 (m, 2H).

Ejemplo

174:

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

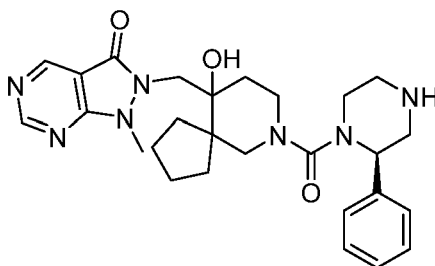


5 **Etapas** 1:
10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (0,14 g, 0,9 mmol), el epóxido 2 (0,37 g, 1,4 mmol), carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) en DMF (1,5 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,22 g, 56 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,26$ min, $m/z = 362$ [M-buteno+H]⁺.

15 **Etapas** 2: 2-((10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,287 mmol), TFA (1,5 ml) y DCM (3 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (80 mg, 87 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,47$ min, $m/z = 318$ [M+H]⁺.

20 **Etapas** 3:
2-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 47,3 μmol), el ácido 1 (9,7 mg, 56,7 μmol), HATU (23,4 mg, 61,4 μmol) y DIPEA (24,8 μl, 0,142 mmol) en DCM (1 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (6 mg, 26 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): $T_R = 1,30$ min, $m/z = 470$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,72-3,51 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 1H), 2,87 (dp, $J = 21,8$, 6,6 Hz, 1H), 1,93 (tdd, $J = 21,7$, 18,0, 14,1, 5,7 Hz, 1H), 1,80-1,01 (m, 20H), 0,95 (dt, $J = 20,4$, 6,7 Hz, 3H), 0,90-0,74 (m, 2H).

30 **Ejemplo** 175:
2-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



35 **Etapas** 1:
(3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (15 mg, 47,3 μmol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,4 mg, 56,7 μmol), DIPEA (33 μl, 0,189 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (20 mg, 70 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,26$ min, $m/z = 550$ [M-buteno+H]⁺; 506 [M-Boc+H]⁺.

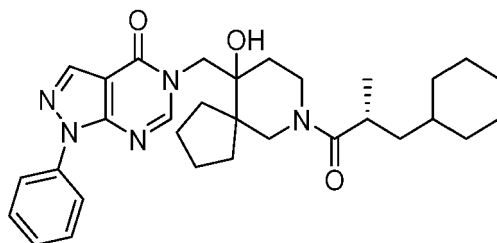
45 **Etapas** 2:
2-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 33,0 μmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (15 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): $T_R = 0,64$ min, $m/z = 506$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,19 (ddc, $J = 11,4$, 5,4, 3,2, 2,4 Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 21,3$, 13,9 Hz, 1H), 4,29 (dt, $J = 17,3$, 5,2 Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,27-2,85 (m, 7H), 2,77 (dc, $J = 6,8$, 4,4, 3,9 Hz, 2H), 1,92-1,81

(m, 1H), 1,69-1,00 (m, 9H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

176:

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



Etapas

1:

10-*hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo*: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,10 g, 0,5 mmol), el epóxido 2 (0,19 g, 0,7 mmol), carbonato de cesio (0,23 g, 0,7 mmol) en DMF (1,0 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,16 g, 71 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,49$ min, $m/z = 424$ [M-butenol+H]⁺.

Etapas 2: 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-*hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo* (110 mg, 0,229 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml), con agitación a ta durante 20 min para dar el compuesto del título (91,7 mg, 100 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,73$ min, $m/z = 380$ [M+H]⁺.

Etapas

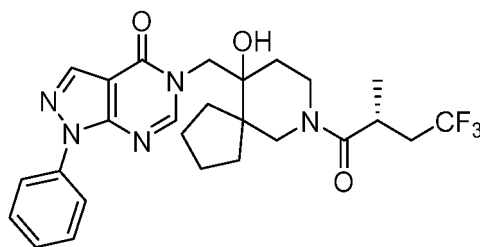
3:

5-((7-((R)-3-ciclohexil-2-metilpropanoil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,063 mmol), el ácido 1 (9,0 mg, 0,053 mmol), HATU (24,0 mg, 0,063 mmol) y DIPEA (28 µl, 0,158 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (27,8 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 1,68$ min, $m/z = 532$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41-8,35 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 1H), 3,79-3,54 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,77-1,02 (m, 21H), 1,00-0,91 (m, 3H), 0,90-0,74 (m, 2H).

Ejemplo

177:

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

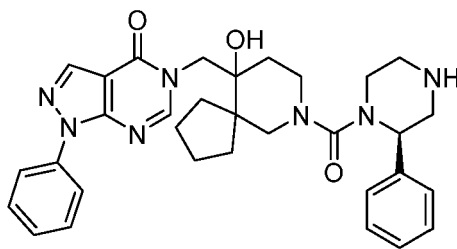


preparada según el procedimiento general 4 usando 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,053 mmol), el ácido 3 (8,2 mg, 0,053 mmol), HATU (24,0 mg, 0,063 mmol) y DIPEA (28 µl, 0,158 mmol) en DCM (1 ml) para dar el compuesto del título (23,1 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 518$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44-8,32 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,77-4,54 (m, 1H), 4,04-3,49 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,12-1,88 (m, 1H), 1,85-0,95 (m, 13H).

Ejemplo

178:

5-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

**Etapas**

1:

5 (3R)-4-(10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: a una solución en agitación de 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (30,0 mg, 0,079 mmol) y DIPEA (28 ul, 0,158 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml) se le añadió (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (42,3 mg, 0,130 mmol) y la solución se agitó durante 72 h. La mezcla se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (ac) (2 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo usando DCM (2 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (38,9 mg, 74 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,61$ min, $m/z = 612$ [M-butenol+H]⁺.

Etapas

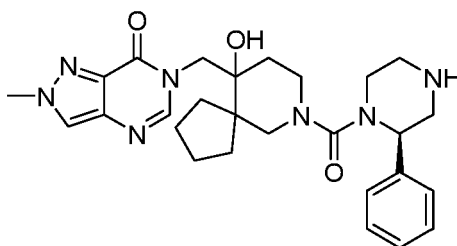
3:

15 5-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-fenil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (32,9 mg, 0,049 mmol), DCM (1 ml) y TFA (0,25 ml) con agitación a ta durante 20 min para dar el compuesto del título (25,2 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,88$ min, $m/z = 568$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40-8,34 (m, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,30 (dt, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,68-1,38 (m, 6H), 1,38-1,18 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 1H).

Ejemplo

179:

6-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

**Etapas**

1:

35 (3R)-4-(10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: a una solución en agitación de 6-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (30,0 mg, 0,095 mmol) y DIPEA (33 ul, 0,189 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml) se le añadió (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (42,3 mg, 0,130 mmol) y la solución se agitó durante 6 días. La mezcla se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (ac) (2 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo usando DCM (2 x 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (separador de fases) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-15 % de MeOH en EtOAc). El residuo se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (0-15 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (42,3 mg, 74 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,26$ min, $m/z = 550$ [M-butenol+H]⁺.

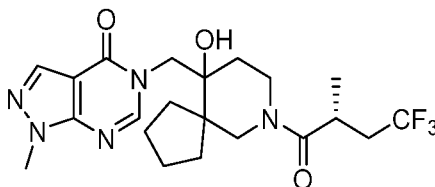
Etapas

2:

45 6-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((2-metil-7-oxo-2,7-dihidro-6H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-6-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato (42,3 mg, 0,070 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml) con agitación a ta durante 20 min para dar el compuesto del título (31,8 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,63$

min, $m/z = 506$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,29 (dt, 1H), 4,12-4,04 (m, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,68-1,28 (m, 7H), 1,28-1,14 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 1H).

5 Ejemplo 180:
5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona

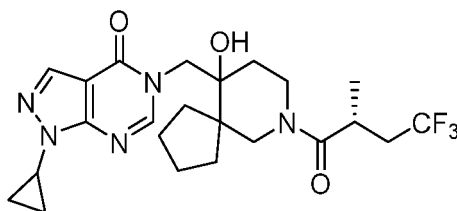


10 **Etapas** 1:
10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (0,14 g, 0,9 mmol), el epóxido 2 (0,37 g, 1,4 mmol), carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) en DMF (1,5 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,30 g, 77 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,31$ min, $m/z = 362$ $[M\text{-buteno}+H]^+$.

15 **Etapas** 2: 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,240 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (70 mg, 92 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,52$ min, $m/z = 318$ $[M+H]^+$.

25 **Etapas** 3: 5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (22 mg, 69,3 μ mol), el ácido 3 (13,0 mg, 83,2 μ mol), HATU (34,3 mg, 90,1 μ mol) y DIPEA (37 μ l, 0,208 mmol) en DCM (1 ml), con agitación a ta durante 45 min para dar el compuesto del título (18,4 mg, 57 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): $T_R = 1,05$ min, $m/z = 456$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J = 15,5, 6,8$ Hz, 1H), 4,73-4,50 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 3,75-3,46 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 1H), 1,81-1,47 (m, 5H), 1,47-1,00 (m, 7H).

35 Ejemplo 181:
1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona



40 **Etapas** 1:
10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 1-ciclopropil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (0,30 g, 1,7 mmol), el epóxido 2 (0,68 g, 2,6 mmol), carbonato de cesio (0,83 g, 2,6 mmol) en DMF (3,0 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,50 g, 66 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 388$ $[M\text{-buteno}+H]^+$.

50 **Etapas** 2: 1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,226 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (58 mg, 75 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,60$ min, $m/z = 344$ $[M+H]^+$.

Etapas

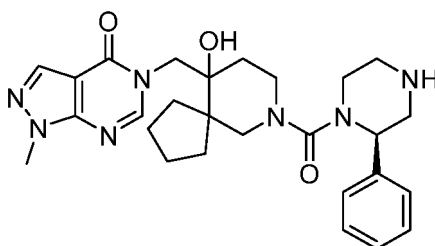
3:

1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 4 usando 1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (21 mg, 61,1 μ mol), el ácido 3 (11,5 mg, 73,4 μ mol), HATU (30,2 mg, 79,5 μ mol) y DIPEA (32 μ l, 0,183 mmol) en DCM (1 ml), con agitación a ta durante 45 min para dar el compuesto del título (17,4 mg, 58 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 1,15 min, m/z = 482 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,29 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,73-4,49 (m, 1H), 3,86 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,74-3,47 (m, 3H), 3,37 (ddd, J = 21,2, 14,3, 9,4 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 21,8 Hz, 1H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 1H), 1,81-1,48 (m, 5H), 1,48-1,01 (m, 11H).

Ejemplo

182:

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



Etapas

1:

(3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (24 mg, 75,1 μ mol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (29,5 mg, 90,7 μ mol), DIPEA (53 μ l, 0,303 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 20 h para dar el compuesto del título (20 mg, 43 %). LCMS (Método B): T_R = 1,35 min, m/z = 550 $[M-buten+H]^+$.

Etapas

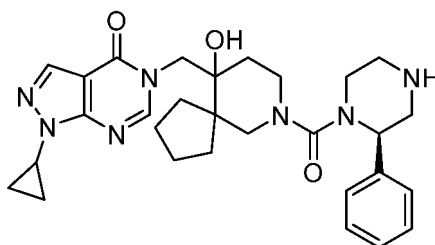
2:

5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 33,0 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 45 min para dar el compuesto del título (16,2 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 0,71 min, m/z = 506 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,1, 13,8 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 22,5, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 3,27-2,85 (m, 7H), 2,81-2,70 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,67-1,01 (m, 9H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

183:

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



Etapas

1:

(3*R*)-4-(10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona (21 mg, 60,8 μ mol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23,7 mg, 70,0 μ mol), DIPEA (41 μ l, 0,233 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 20 h para dar el compuesto del título (21 mg, 54 %). LCMS (Método B): T_R = 1,44 min, m/z = 576 $[M-buten+H]^+$.

Etapa

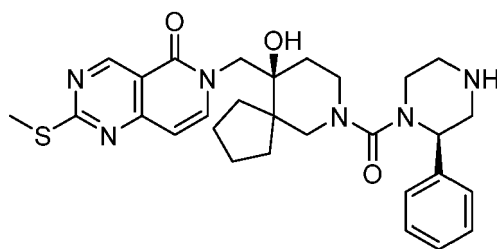
2:

1-ciclopropil-5-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazol o[3,4-*d*]pirimidin-4-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-((1-ciclopropil-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-5-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 31,7 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 45 min para dar el compuesto del título (16,5 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 0,77 min, m/z = 532 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 20,8, 13,8 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 23,7, 5,2 Hz, 1H), 3,86 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,27-2,84 (m, 7H), 2,76 (dt, J = 9,6, 5,5 Hz, 2H), 1,87 (dc, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,67-1,01 (m, 13H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

184:

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



Etapa 1: (*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (1,06 g) se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos usando una columna Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 μ m) en condiciones de disolvente isocráticas: 45:55 de EtOH/CO₂. El primer material en eluir proporcionó (*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (482 mg, 45 % de recuperación). Pureza quiral (Método A): T_R = 1,66 min, 100 % de ee. El segundo material en eluir proporcionó (*R*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (465 mg, 44 % de recuperación). Pureza quiral (Método A): T_R = 3,31 min, >99,9 % de ee.

Etapa 2: (*S*)-6-(((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 0,499 mmol), TFA (3 ml) y DCM (6 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (167 mg, 92 %). LCMS (Método A): T_R = 0,62 min, m/z = 361 [M+H]⁺.

Etapa

3:

(*R*)-4-(((*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando (*S*)-6-(((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona (50 mg, 0,137 mmol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (58,6 mg, 0,180 mmol), DIPEA (97 μ l, 0,555 mmol) y DCM (1,5 ml), con agitación a ta durante 7 h para dar el compuesto del título (15 mg, 66 %). LCMS (Método B): T_R = 1,74 min, m/z = 649 [M+H]⁺; 593 [M-buteno+H]⁺.

Etapa

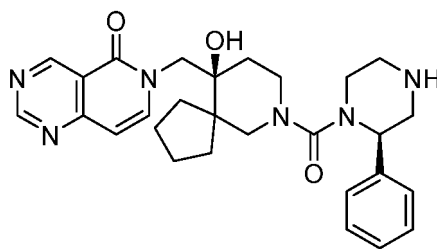
4:

6-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (*R*)-4-(((*S*)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 mg, 23,1 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (11,4 mg, 88 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,76 min, m/z = 549 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,15 (m, 6H), 4,65 (s, 1H), 4,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,19 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,03 (td, J = 10,7, 9,4, 5,4 Hz, 2H), 2,92 (dd, J = 26,1, 5,5 Hz, 3H), 2,77 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 17,3, 11,2 Hz, 1H), 1,66-1,41 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

185:

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

**Etapas**

1:

5 (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución en agitación de (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-(metiltio)-5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 46,2 μ mol) y Pd al 10 %/C (0,5 mg, 4,6 μ mol) en THF seco (0,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilsilano (22 μ l, 0,139 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después se calentó a ta y se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (14 mg, 50 %). LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, m/z = 547 [M-butenol+H]⁺.

Etapas

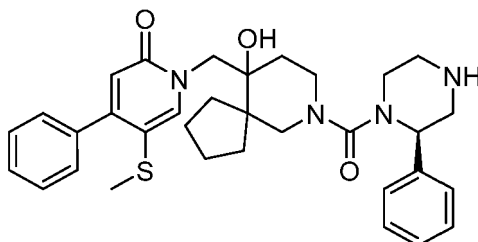
2:

15 6-((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona : preparada según el procedimiento general 3 usando (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((5-oxopirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 23,2 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 0,5 h para dar el compuesto del título (10,9 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método B): T_R = 0,67 min, m/z = 503 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 4H), 7,18 (tt, J = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 29,3, 14,3 Hz, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 3H), 2,78 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 1,67-1,42 (m, 6H), 1,40-1,19 (m, 2H), 1,06 (dt, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

186:

1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



30 **Etapas** 1: 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2-amina: preparada según el procedimiento general 5 usando 4-cloro-5-(metiltio)piridin-2-amina (3,00 g, 17,2 mmol), ácido fenilborónico (3,14 g, 25,8 mmol), carbonato sódico (3,64 g, 34,4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,707 g, 0,859 mmol) en 1,4-dioxano (26 ml) y agua (9 ml), dividido igualmente entre 2 recipientes para microondas de 10-20 ml. La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 3 h para dar el compuesto del título (2,65 g, 71 %). LCMS (Método B): T_R = 0,70 min, m/z = 217 [M+H]⁺.

35 **Etapas** 2: 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: A una solución de 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2-amina (2,6 g, 12,0 mmol) y agua (0,24 ml, 13,2 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió nitrito de *terc*-butilo (2,86 ml, 24,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 21 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (x 3) usando un separador de fases. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (820 mg, 31 %). LCMS (Método B): T_R = 0,92 min, m/z = 218 [M+H]⁺.

45 **Etapas** 3: 10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (0,80 g, 3,68 mmol), el epóxido 2 (1,18 g, 4,42 mmol) y carbonato de cesio (2,40 g, 7,36 mmol) en DMF (11 ml) a 80 °C durante 17 h para dar el compuesto del título (1,26 g, 70 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método B): T_R = 1,59 min, m/z = 485 [M+H]⁺; 429 [M-butenol+H]⁺.

50 **Etapas** 4: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,25

g, 2,58 mmol), TFA (10 ml) y DCM (20 ml), en agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (950 mg, 96 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,82$ min, $m/z = 385$ $[M+H]^+$.

Etapas

5:

- 5 (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado según el procedimiento general 9 usando 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-tio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (200 mg, 0,520 mmol), (3*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (203 mg, 0,624 mmol), DIPEA (363 μ l, 2,08 mmol) y DCM (5 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (250 mg, 71 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,66$ min, $m/z = 673$ $[M+H]^+$; 617 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

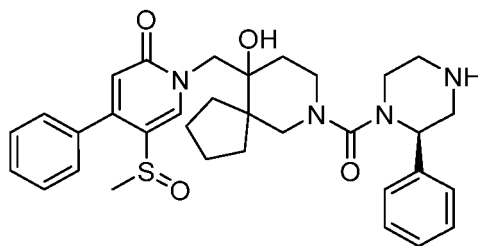
Etapas

- 15 6:1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-tio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 29,7 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (14,9 mg, 82 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,90$ min, $m/z = 573$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,86 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,3$ Hz, 5H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,34 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 30,1, 13,5$ Hz, 1H), 4,30 (dt, $J = 20,8, 5,2$ Hz, 1H), 3,64 (td, $J = 24,8, 23,8, 13,5$ Hz, 2H), 3,38-2,85 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,77 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85 (dt, $J = 13,3, 7,7$ Hz, 1H), 1,66-1,39 (m, 6H), 1,35-1,03 (m, 3H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

187:

- 25 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-sulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

**Etapas**

1:

- 30 (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfinil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución en agitación de (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 44,6 μ mol) en DCM (2 ml) a ta se le añadió mCPBA (<77 % puro) (12 mg, 53,5 μ mol). La reacción resultante se agitó a ta durante 17 h antes de purificarla directamente por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (20 mg, 65 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,41$ min, $m/z = 689$ $[M+H]^+$; 633 $[M\text{-buteno}+H]^+$.

Etapas

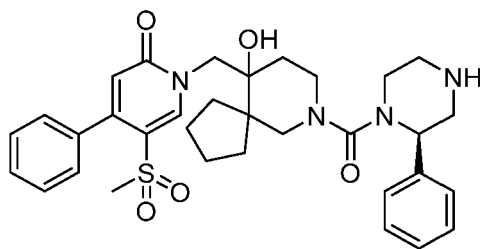
2:

- 40 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-sulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfinil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 29,0 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (16,1 mg, 93 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,73$ min (frente del disolvente), $m/z = 589$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,19 (dt, $J = 6,6, 4,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,38 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,75 (ddd, $J = 28,3, 21,3, 13,5$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,40-2,86 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,78 (c, $J = 5,2, 4,6$ Hz, 2H), 2,45-2,32 (m, 3H (señal oscurecida por satélite de DMSO)), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,70-1,17 (m, 8H), 1,16-1,03 (m, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

188:

- 50 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonyl)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

**Etapas**

1:

(3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfonyl)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: a una solución en agitación de (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 44,6 μ mol) en DCM (2 ml) a la que se le añadió mCPBA (<77 % puro) (24 mg, 0,107 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h antes de purificarla directamente por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (20 mg, 63 %). LCMS (Método B): T_R = 1,50 min, m/z = 649 [M-buteno+H]⁺.

Etapas

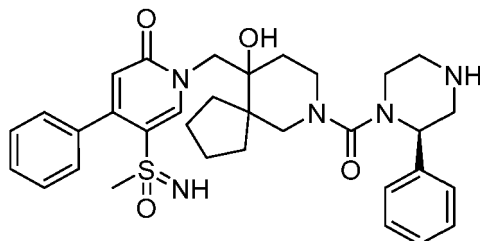
2:

1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-sulfonyl)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metilsulfonyl)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 28,4 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), en agitación a temperatura ambiente durante 1 h para dar el compuesto del título (17,7 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,77 min, m/z = 605 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 5H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,19 (ddt, J = 8,6, 6,1, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 20,6, 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 23,5, 5,2 Hz, 1H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,40-2,86 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,67-1,19 (m, 8H), 1,10 (ddt, J = 27,5, 13,7, 6,1 Hz, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

189:

1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metil-sulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

**Etapas**

1:

(3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(S-metilsulfonimidoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(metiltio)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 59,4 μ mol), (diacetoxiyodo)benzoceno (47,9 mg, 0,149 mmol) y carbamato de amonio (9,3 mg, 0,119 mmol) en MeOH (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h antes de purificar directamente por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (20 mg, 47 %). LCMS (Método B): T_R = 1,34 min, m/z = 704 [M+H]⁺; 648 [M-buteno+H]⁺.

Etapas

2:

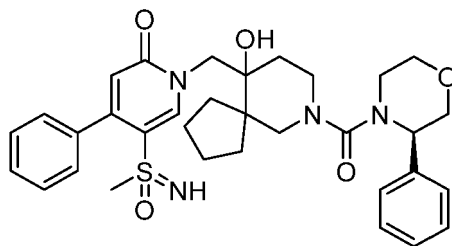
1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(10-hidroxi-10-((5-(S-metilsulfonimidoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 28,4 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), en agitación a temperatura ambiente durante 1 h para dar el compuesto del título (17,5 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,66 min, m/z = 604 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,50 (m, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,20 (tc, J = 6,1, 2,9, 2,5 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,73 (td, J = 17,6, 15,4, 7,7 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 27,7, 5,0 Hz, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,41-2,87 (m, 7H (señal oscurecida por el HDO)), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,70 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,87 (dd, J = 20,0, 13,0 Hz, 1H), 1,67-1,17 (m, 8H), 1,17-1,02 (m, 1H). No se observó señal de NH.

Ejemplo

190:

1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metil-sulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

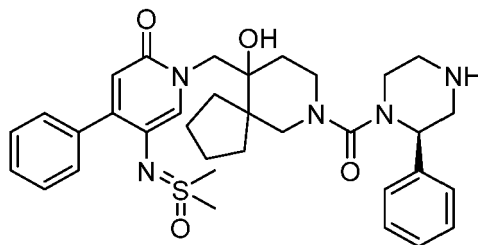
n-2(1H)-ona



- 5 **Etapas** 1:
 1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metil-tio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona
 : preparada según el procedimiento general 9 usando
 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,130 mmol), cloruro de
 10 (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (35,2 mg, 0,156 mol) y DIPEA (91 µl, 0,520 mmol) en DCM (1,5 ml), en agitación a ta
 durante 17 h para dar el compuesto del título (50 mg, 67 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 574$ $[M+H]^+$.

- Etapas** 2:
 1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(S-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:
 Una solución de
 15 1-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona
 (35 mg, 61,0 µmol), (diacetoxiyodo)benceno (49,1 mg, 0,153 mmol) y carbamato de amonio (9,5 mg, 0,122 mmol) en
 MeOH (0,3 ml) se agitó a ta durante 45 min antes de purificar directamente mediante cromatografía ultrarrápida para
 dar el compuesto del título (10,2 mg, 27 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,11$ min, $m/z = 605$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz,
 20 DMSO- d_6): δ 8,50 (dd, $J = 6,0, 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,24 (tt, $J = 6,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,24-6,17 (m,
 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,75 (dd, $J = 24,3, 15,3$ Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 50,8$ Hz, 1H), 3,81-3,52 (m, 6H),
 3,47-2,96 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 2,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 1,87 (dd, $J = 18,5, 8,3$ Hz, 1H), 1,70-1,03 (m,
 9H).

- Ejemplo**
 25 191:5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

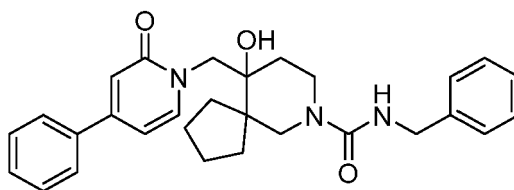


- 30 **Etapas** 1:
 (3R)-4-(10-((5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]deca
 n-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparada según el procedimiento general 9 usando
 5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (20,0
 35 mg, 0,0466 mmol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (22,7 mg, 0,0698 mmol), DIPEA
 (24,4 µl, 0,140 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (17,4 mg, 52 %).
 LCMS (Método A): $T_R = 1,47$ min, $m/z = 718$ $[M+H]^+$.

- Etapas** 2:
 40 5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona:
 preparada según el procedimiento general 3 usando
 (3R)-4-(10-((5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]deca
 n-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (17,4 mg, 24,2 µmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), en agitación
 a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (5,1 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo claro después
 de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,78$ min, $m/z = 618$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,57-7,50 (m,
 45 2H), 7,46-7,12 (m, 9H), 6,39-6,34 (m, 1H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,68-4,37 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,73 (t a, 1H),
 3,63-2,98 (m, 11H, superposición con el pico de HDO), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,89 (t a, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,97-0,66
 (m, 11H).

- Ejemplo 192:** N-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

50



Etap 1: 10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 2 usando 4-cloropiridin-2(1H)-ona (648 mg, 5,00 mmol), el epóxido 2 (1,34 g, 5,00 mmol) y carbonato de cesio (1,79 g, 5,50 mmol) en DMF (25 ml) a 80 °C durante 19 h 20 min para dar el compuesto del título (1,18 g, 59 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,49$ min, $m/z = 397, 399$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 7,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 5H), 1,38 (s, 9H), 1,45-1,23 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 2H).

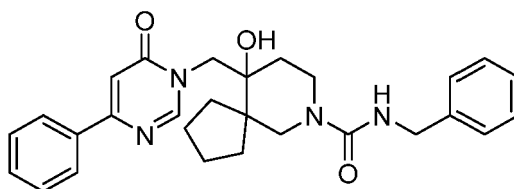
Etap 2: 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado según el procedimiento general 5 usando 10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0,390 mmol), ácido fenilborónico (71,4 mg, 0,586 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ DCM (16,5 mg, 0,0195 mmol) y carbonato sódico (82,8 mg, 0,781 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) con irradiación con microondas a 130 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (135 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 1,65$ min, $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

Etap 3: 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,307 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se equilibró previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH $_3$ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (98 mg, 94 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,77$ min, $m/z = 339$ $[M+H]^+$.

Etap 4: 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo: se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (175 mg, 0,869 mmol) en una porción a una solución de 1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (98 mg, 0,290 mmol) y piridina (70 μ l, 0,869 mmol) en DCM (3 ml) a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (127 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 1,61$ min, $m/z = 504$ $[M+H]^+$.

Etap 5: N-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: preparada según el procedimiento general 10 usando 10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (20 mg, 0,0348 mmol) y bencilamina (19 μ l, 0,174 mmol) en DMA (0,35 ml) durante 18 h para dar el compuesto del título (13,5 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,32$ min, $m/z = 472$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,75 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 193: N-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Etap 1: 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (8,88 g, 68,0 mmol), el epóxido 2 (18,2 g, 68,0 mmol) y terc-butoxido de potasio (8,40 g, 74,8 mmol) en NMP (68 ml) a 110 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (4,44 g, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,41$ min, $m/z = 342, 344$ $[M-buteno+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 5H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H).

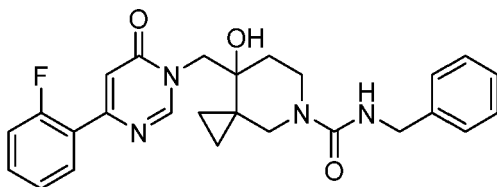
Etapla 2: 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (94 mg, 0,236 mmol), ácido fenilborónico (43,2 mg, 0,354 mmol), Pd(dppf)Cl₂'DCM (10 mg, 0,0118 mmol) y carbonato sódico (50,1 mg, 0,473 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) con irradiación con microondas a 130 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (48,2 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 1,61 min, *m/z* = 440 [M+H]⁺.

Etapla 3: 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 0,109 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1: 1 de DCM/MeOH (50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,77 min, *m/z* = 340 [M+H]⁺.

Etapla 4: 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo: se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (58,8 mg, 0,292 mmol) en una porción a una suspensión de 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (33 mg, 0,0972 mmol) y piridina (24 µl, 0,292 mmol) en DCM (1 ml) a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (21 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,57 min, *m/z* = 505 [M+H]⁺.

Etapla 5: N-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: preparada según el procedimiento general 10 usando 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (21 mg, 0,0416 mmol) y bencilamina (23 µl, 0,208 mmol) en DMA (0,42 ml) durante 18 h para dar el compuesto del título (7 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,30 min, *m/z* = 473 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 194:
N-bencil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxamida



Etapla 1: 4-(2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina: se suspendieron 4,6-dicloropirimidina (5 g, 33,6 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (4,70 g, 33,6 mmol) en una mezcla de tolueno (100 ml) y MeOH (50 ml). Se añadió carbonato potásico (4,64, 33,6 mmol) y la mezcla se desgasificó (burbujeo de N₂). Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,97 g, 0,84 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo (EtOAc x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (GraceResolv 80 g, 0-20 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (aprox. 5,5 g) contaminado con 4-cloro-6-(2-fluorofenil)pirimidina (aprox. 0,5 g) y 4,6-bis(2-fluorofenil)pirimidina (aprox. 1,5 g). El producto se usó sin más purificación. LCMS (Método B): T_R = 1,29 min, *m/z* = 205 [M+H]⁺.

Etapla 2: 6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona: el material en bruto de 4-(2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina de la etapa 1 (masa total: 7,5 g) se suspendió en ácido clorhídrico diluido (2 M en agua, 30 ml, 60 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se basificó con hidróxido sódico (ac). La mezcla se extrajo con Et₂O (x 2) y los extractos orgánicos se desecharon. La capa acuosa se acidificó con HCl (ac) y el precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,99 g, 62 % en dos etapas). LCMS (Método B): T_R = 0,70 min, *m/z* = 191 [M+H]⁺.

Etapla 3: 1-oxa-8-azadiespiro[2.0.2⁴.4³]decan-8-carboxilato de terc-butilo: a una solución en agitación de yoduro de trimetilsulfonio (919 mg, 4,51 mmol) en DMSO seco (5,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (180 mg, 4,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 2 h, se añadió una solución de

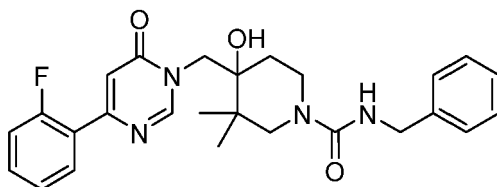
8-oxo-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxilato de *terc*-butilo (406 mg, 1,80 mmol) [disponible en el comercio] en DMSO (2,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 16 h más, la mezcla se enfrió a ta y se inactivó con agua antes de extraerse en éter dietílico (x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-40 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (209 mg, 48 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método B): T_R = 0,89 min, *m/z* = 140 [M-Boc+H]⁺.

Etapa 4: 8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxilato de *terc*-butilo: una solución en agitación de 6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona (150 mg, 0,789 mmol), 1-oxa-8-azadiespiro[2,0.2⁴.4³]decan-8-carboxilato de *terc*-butilo (208 mg, 0,868 mmol) y carbonato de cesio (642 mg, 1,97 mmol) en DMF (4,0 ml) se calentó a 80 °C. Después de 2 días, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (229 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, *m/z* = 374 [M-buten+H]⁺.

Etapa 5: 6-(2-fluorofenil)-3-((8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxilato de *terc*-butilo (245 mg, 0,570 mmol) en una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol) se agitó a ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX-2 equilibrado previamente, se lavó con MeOH y se eluyó usando solución NH₃ 7 N en MeOH. Las fracciones amoniacaes se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título en bruto (212 mg, >100 % de rendimiento) en forma de un polvo de color amarillo claro. LCMS (Método B): T_R = 0,606 min, *m/z* = 330 [M+H]⁺.

Etapa 6: *N*-bencil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxamida: se añadió bencilisocianato (0,015 ml, 0,121 mmol) a una solución en agitación de 6-(2-fluorofenil)-3-((8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-8-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (20,0 mg, 0,0607 mmol) en DCM (1,4 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc en ciclohexano) y se liofilizó para dar el compuesto del título (7,8 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,21 min, *m/z* = 463 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,41-7,15 (m, 7H), 6,98 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,39-3,19 (m, 3H, superposición de HDO), 1,51-1,40 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 1H), 0,60-0,51 (m, 1H), 0,33-0,19 (m, 2H).

Ejemplo 195: *N*-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxamida



Etapa 1: 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 6-(2-fluorofenil)pirimidin-4(3H)-ona (1,5 g, 7,89 mmol), el epóxido 1 (2,72 g, 7,89 mmol) y carbonato de cesio (3,08 g, 9,47 mmol) en DMF (20 ml). El material en bruto se suspendió en éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,8 g, 53 %). LCMS (Método B): T_R = 1,39 min, *m/z* = 432 [M+H]⁺.

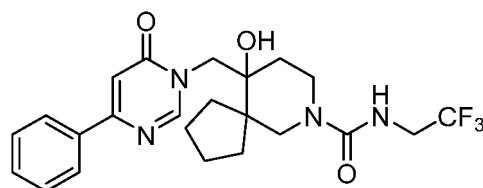
Etapa 2: 6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada según el procedimiento general 3 usando 4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 3,24 mmol), DCM (10 ml) y TFA (3 ml, 39 mmol) para dar el compuesto del título (920 mg, 86 %). LCMS (Método B): T_R = 0,65 min, *m/z* = 332 [M+H]⁺.

Etapa 3: *N*-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxamida: se añadió bencilisocianato (0,015 ml, 0,121 mmol) a una solución en agitación de 6-(2-fluorofenil)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetil-4-piperidil)metil)pirimidin-4-ona (20,0 mg, 0,0604 mmol) en DCM (1,4 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 %, EtOAc en ciclohexano) y se liofilizó para dar el compuesto del título (19,8 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,23 min, *m/z* = 465 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,03 (dt, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,40-7,16 (m, 7H), 6,94 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,33 (d, 1H), 3,07-2,94 (m, 2H), 1,62 (ddd, 1H), 1,14 (dt, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo

196:

10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



5

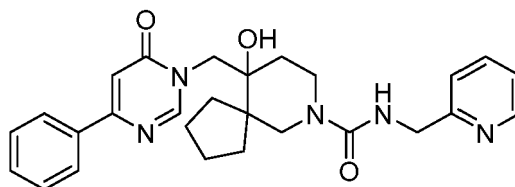
Una suspensión de 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilisocianato (8,3 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,45 ml) se agitó a ta durante 16 h antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (19,8 mg, 92 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,16$ min, $m/z = 465$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 2H).

10

Ejemplo

197:

10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-(piridin-2-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

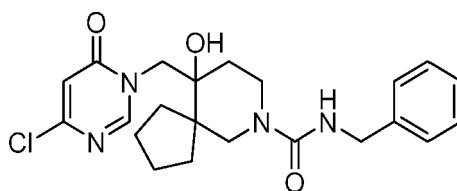


Preparada de acuerdo con el procedimiento general 10 usando 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,0297 mmol) y 2-(aminometil)piridina (15 μ l, 0,149 mmol) en DMA (0,6 ml) durante 3 días para dar el compuesto del título (2,8 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,82$ min, $m/z = 474$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,53-8,41 (m, 2H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,74 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

20

25

Ejemplo 198: N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



30

Etapas 1: clorhidrato de 6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: a una solución de 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (276 mg, 0,694 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,486 ml, 14,0 mmol) y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La suspensión resultante se diluyó con DCM (5 ml) y el precipitado se aisló por filtración. El precipitado se lavó con DCM (3 x 2 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (227 mg, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 0,29$ min, $m/z = 298, 300$ $[M-Cl]^+$.

35

Etapas 2: N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida: A una suspensión de clorhidrato de 6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,299 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (52 μ l, 0,299 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió isocianato de bencilo (55 μ l, 0,449 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más antes de añadir $NaHCO_3$ saturado (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (116 mg, 87 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método B): $T_R = 1,08$ min, $m/z = 431, 433$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,57 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 1,93-1,84 (m,

40

45

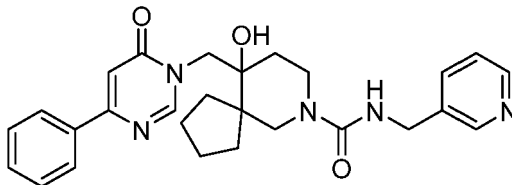
1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 2H).

Ejemplo

199:

10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-(piridin-3-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

5



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 10 usando 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,0297 mmol) y 3-(aminometil)piridina (15 µl, 0,149 mmol) en DMA (0,6 ml) durante 3 días para dar el compuesto del título (6,6 mg, 44 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,78$ min, $m/z = 474$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49-8,44 (m, 2H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

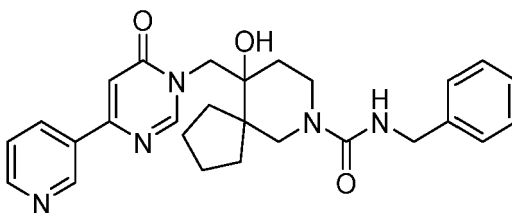
10

15

Ejemplo

200:

N-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



20

Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (8,6 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ -DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) y carbonato sódico (11,1 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (15 mg, 85 %) en forma de un sólido de color beis claro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,90$ min, $m/z = 474$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,27-9,21 (m, 1H), 8,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H).

25

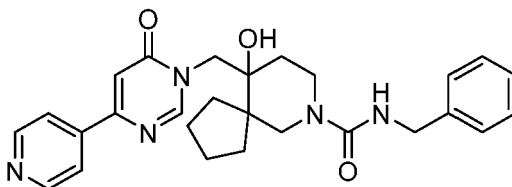
30

Ejemplo

201:

N-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

35



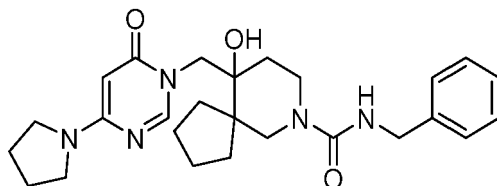
Preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), ácido piridin-4-ilborónico hidrato (9,8 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ -DCM (1,5 mg, 1,74 µmol) y carbonato sódico (11,1 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (15,6 mg, 88 %) en forma de un sólido de color beis claro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,85$ min, $m/z = 474$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,75-8,68 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,97 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 2H).

40

45

Ejemplo

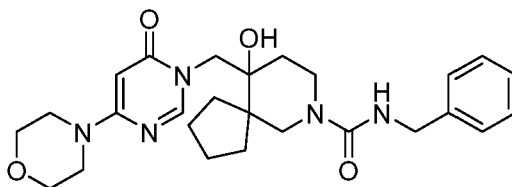
202:

N-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

5

Una solución de N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol) y pirrolidina (29 μ l, 0,348 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó con irradiación con microondas a 150 °C durante 30 min antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (7,8 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,09 min, m/z = 466 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,46-3,11 (m, 7H (las señales se superponen con HDO)), 1,96-1,78 (m, 5H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 2H).

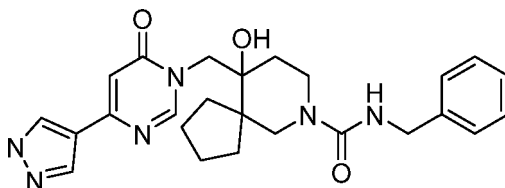
15

Ejemplo 203: N-bencil-10-hidroxi-10-((4-mofolin-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

Una solución de N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol) y morfina (35 μ l, 0,348 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (13,3 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,00 min, m/z = 482 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,40 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,56-3,41 (m, 6H), 3,28-3,12 (m, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 2H).

Ejemplo

204:

N-bencil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

35

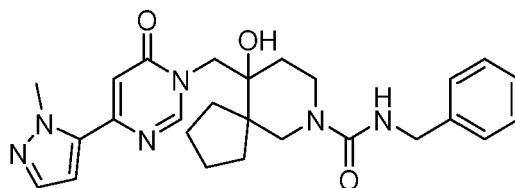
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando N-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,5 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (1,5 mg, 1,74 μ mol) y carbonato sódico (11,1 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 1 h para dar el compuesto del título (12,5 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 0,97 min, m/z = 477 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 2H).

45

Ejemplo

205:

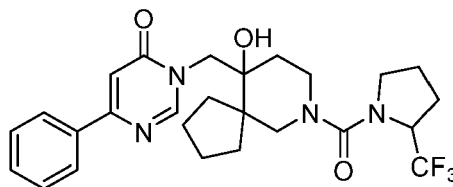
N-bencil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando

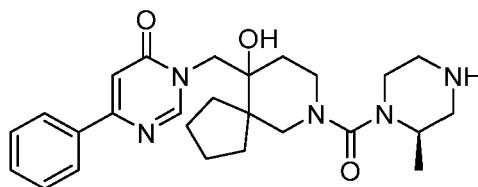
- 5 *N*-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida (15 mg, 0,0348 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,5 mg, 0,0696 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (1,5 mg, 1,74 μmol) y carbonato sódico (11,1 mg, 0,104 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (10,9 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,03 min, *m/z* = 477 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 206:
3-((10-hidroxi-7-((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



- 20 Una mezcla de 2-(trifluorometil)pirrolidina (6,2 mg, 0,0442 mmol), trifosgeno (4,4 mg, 0,0147 mmol) y DIPEA (21 μl, 0,118 mmol) en DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante 45 min antes de añadir 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10 mg, 0,0295 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h antes de añadir NaHCO₃(_{ac}) saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (11 mg, 72 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,47 min, *m/z* = 505 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,51-8,44 (m, 1H), 8,15-8,00 (m, 2H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 4,92-4,78 (m, 2H), 4,73 (d, *J* = 13,7 Hz, 0,5H), 4,50 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,42-3,20 (m, 3,5H (las señales se superponen con HDO)), 3,14 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,03-2,96 (m, 0,5H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,02-1,31 (m, 11H), 1,23-1,12 (m, 2H).

- Ejemplo 207:
3-((10-hidroxi-7-((R)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



- 35 *Etapa 1: cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo:* a una mezcla de 3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (130 mg, 0,383 mmol) y piridina (37 μl, 0,460 mmol) en DCM (3,8 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h 45 min antes de añadir DIPEA (134 μl, 0,766 mmol) y la reacción se agitó durante 25 min más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir DIPEA (134 μl, 0,766 mmol) y trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 35 min antes de añadir DIPEA (134 μl, 0,766 mmol) y trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min antes de añadir DIPEA (134 μl, 0,766 mmol) y trifosgeno (45,5 mg, 0,153 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M(_{ac}) (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después se enjuagó con MeOH al 30 % en DCM; las fracciones mezcladas se volvieron a purificar, 0-100 % de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título (120 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,46 min, *m/z* = 402, 404 [M+H]⁺.

Etapa

2:

(3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una mezcla de cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), (*R*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 2 h 30 min antes de añadir (*R*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol). La reacción se agitó durante 18 h 45 min más antes de añadir DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 23 h más. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (10,2 mg, 72 %) en forma de un cristal incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,55 min, *m/z* = 566 [M+H]⁺.

Etapa

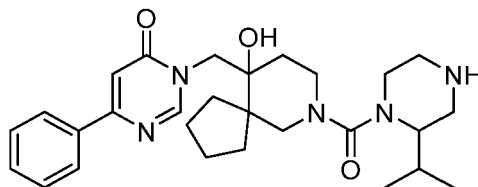
3:

3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona: Una solución de (3*R*)-4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,2 mg, 0,0180 mmol) en TFA (0,2 ml) y DCM (0,4 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (8,3 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,72 min, *m/z* = 466 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 0,5H), 4,80 (s, 0,5H), 4,63 (d, *J* = 13,7 Hz, 0,5H), 4,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 3,64 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,60 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,42-2,91 (m, 6H (las señales se superponen con HDO)), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1,5H), 1,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1,5H). NH no visible.

Ejemplo

208:

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



Etapa

1:

4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una mezcla de cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,5 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 2 h 30 min antes de añadir 3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,5 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol). La reacción se agitó durante 18 h 45 min más antes de añadir DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 6 días más. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (7,7 mg, 52 %) en forma de un cristal incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,70 min, *m/z* = 594 [M+H]⁺.

Etapa

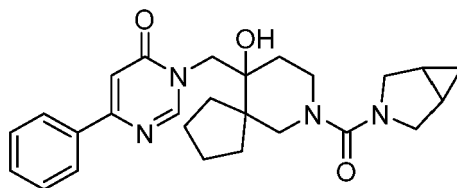
2:

3-((10-hidroxi-7-(2-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona: Una solución de 4-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,7 mg, 0,0130 mmol) en TFA (0,2 ml) y DCM (0,4 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (50 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (4,7 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,81 min, *m/z* = 494 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 3H), 6,97 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,81 (s, 0,5H), 4,77 (s, 0,5H), 4,68 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 4,52 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,66 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 3,57 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 3,40-2,30 (m, 11H (las señales se superponen con HDO y DMSO)), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 7H), 1,37-1,11 (m, 3H), 0,89-0,82 (m, 3H), 0,80-0,69 (m, 3H). NH no visible.

Ejemplo

209:

3-((7-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



5

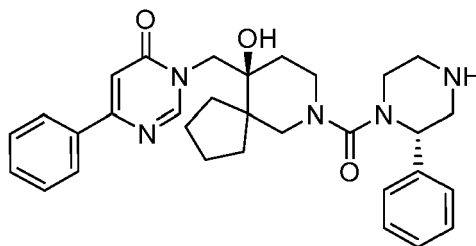
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (8,9 mg, 0,0746 mmol) y DIPEA (26 µl, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 17 h para dar el compuesto del título (6,3 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,34$ min, $m/z = 449$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,51 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,24 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,71-1,49 (m, 5H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 1H), -0,09--0,17 (m, 1H).

15

Ejemplo

210:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



20

Etapas 1: (S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: 10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (8,26 g) se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante HPLC quiral usando una columna Lux C4 (30 mm x 250 mm, 5 µm) con condiciones de disolvente isocráticas: MeOH. El primer material en eluir proporcionó (S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (3,67 g, 44 % de recuperación) en forma de un sólido de color blanquecino. Pureza quiral (Método B): $T_R = 2,72$ min, 99,1 % de ee. El segundo material en eluir proporcionó (R)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (3,38 g, 41 % de recuperación) en forma de un sólido de color blanquecino. Pureza quiral (Método B): $T_R = 3,68$ min, 99,3 % de ee.

30

Etapas 2: (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: Una suspensión de (S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,503 mmol), ácido fenilborónico (123 mg, 1,01 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (21,3 mg, 0,0251 mmol) y carbonato sódico (160 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano (3,6 ml) y agua (1,2 ml) en un recipiente para microondas de 2-5 ml se purgó de O₂ evacuando y volviendo a llenar el recipiente con N₂ mediante una aguja a través del septo. La mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 10 min antes de aislar los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (3 x 25 ml) antes de secarlos en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (230 mg, >100 %) en forma de un sólido de color pardo. El material en bruto se usó sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 1,62$ min, $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

40

Etapas 3: (S)-3-(((S)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: una solución de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,523 mmol) en TFA (2,5 ml) y DCM (5 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 5 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (100 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (60 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (163 mg, 91 %) en forma de un sólido de color beis. LCMS (Método A): $T_R = 0,86$ min, $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

45

Etapas 4: cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo: a una solución de trifosgeno (52,5 mg, 0,177 mmol) en DCM (5,9 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂ se le añadió piridina (0,119

50

ml, 1,47 mmol). Después de agitar durante 25 min a 0 °C, se añadió (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,295 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 45 min más antes de añadir HCl 0,1 M_(ac) (40 ml). Después de calentar a ta, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título (97 mg, 81 %) en forma de un sólido de color melocotón. LCMS (Método A): T_R = 1,47 min, m/z = 402, 404 [M+H]⁺.

Etapas

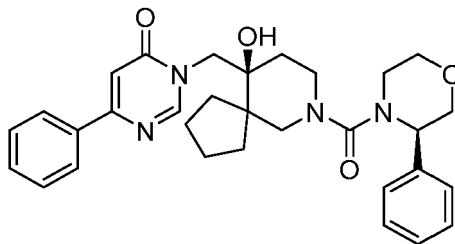
5: (S)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (20 mg, 0,0498 mmol), (S)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,6 mg, 0,0746 mmol) [disponible en el mercado] y DIPEA (26 µl, 0,149 mmol) en DMF (1,0 ml), salvo porque después de 24 h, la temperatura se elevó a 50 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 h más para completar la reacción, para dar el compuesto del título (16,8 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,72 min, m/z = 628 [M+H]⁺.

Etapas

6: 3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (S)-4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,6 mg, 0,0217 mmol), DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) para dar el compuesto del título (7,9 mg, 69 %). LCMS (Método A): T_R = 0,97 min, m/z = 528 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,38-7,11 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,30 (t, 1H), 3,67-3,50 (m, 2H), 3,44-2,75 (m, 9H, superposición con el pico de H₂O), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,76-0,67 (m, 10H).

Ejemplo

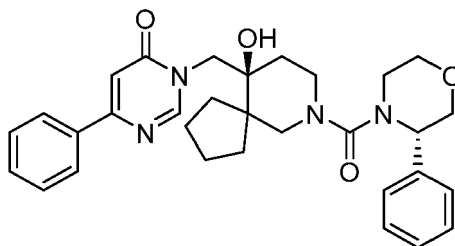
211: 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (20 mg, 0,0498 mmol), (R)-3-fenilmorfolina (12,2 mg, 0,0746 mmol) y DIPEA (26 µl, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 24 h para dar el compuesto del título (13,6 mg, 51 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,44 min, m/z = 529 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,79-3,55 (m, 6H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,12-1,05 (m, 1H).

Ejemplo

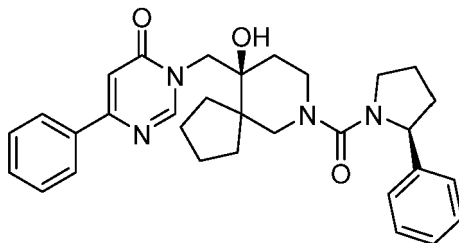
212: 3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (20 mg, 0,0498 mmol), (S)-3-fenilmorfolina (12,2 mg, 0,0746 mmol) y DIPEA (26 µl, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 24 h para dar el compuesto del título (20,3 mg, 76 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,44 min, m/z = 529 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H),

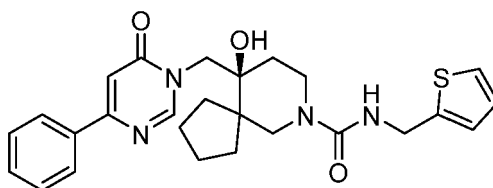
7,39-7,27 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,21-3,06 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,66-1,44 (m, 5H), 1,43-1,34 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 1H).

5 Ejemplo 213:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



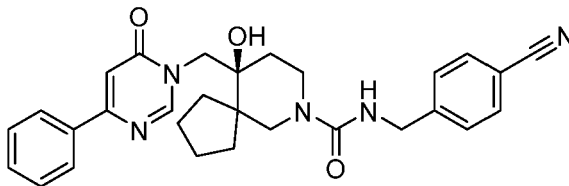
10 Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), (S)-2-fenilpirrolidina (5,5 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 1 h 45 min para dar el compuesto del título (7,7 mg, 59%) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,58$ min, $m/z = 513$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,54 (dt, $J = 13,3, 4,8$ Hz, 1H), 3,41 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,66-1,41 (m, 7H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H).

20 Ejemplo 214:
(S)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



25 Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), 2-tiofenometilamina (4,2 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 90 min para dar el compuesto del título (11,1 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,28$ min, $m/z = 479$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,32 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 2H).

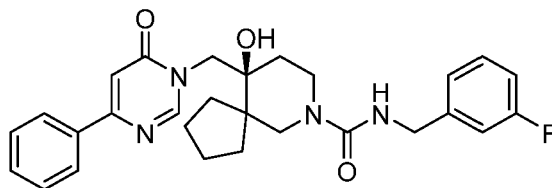
Ejemplo 215:
35 (S)-N-(4-cianobencil)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (8 mg, 0,0199 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)benzonitrilo (5 mg, 0,0299 mmol) y DIPEA (10 μ l, 0,0597 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 80 min para dar el compuesto del título (6,5 mg, 62 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,25$ min, $m/z = 498$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo

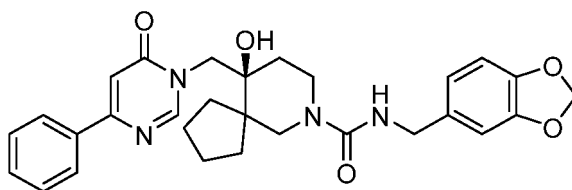
216:

(S)-N-(3-fluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), 3-fluorobencilamina (4,7 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 µl, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 85 min para dar el compuesto del título (7,1 mg, 57 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,34 min, m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo

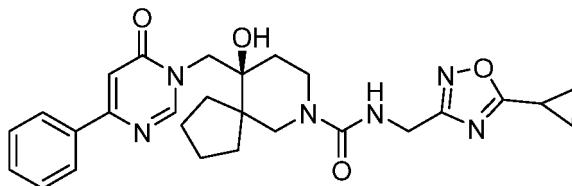
217:

(S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), piperonilamina (5,6 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 µl, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 80 min el compuesto del título (9,3 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,28 min, m/z = 517 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

Ejemplo

218:

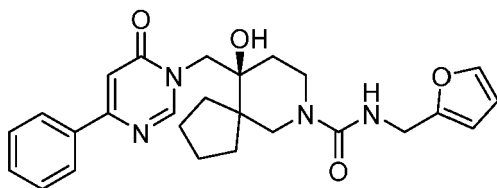
(S)-N-((5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (8 mg, 0,0199 mmol), clorhidrato de (5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanamina (5,2 mg, 0,0299 mmol) y DIPEA (10 µl, 0,0597 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 80 min para dar el compuesto del título (3,8 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,15 min, m/z = 505 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,29 (tt, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 2H).

Ejemplo

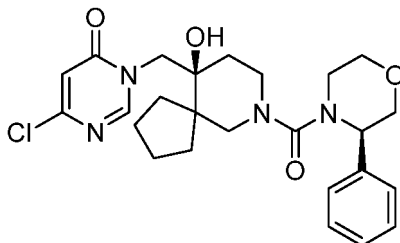
219:

(S)-N-(furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), furfurilamina (3,6 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 70 min para dar el compuesto del título (11,6 mg, 99 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,21 min, m/z = 463 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 220:
6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona

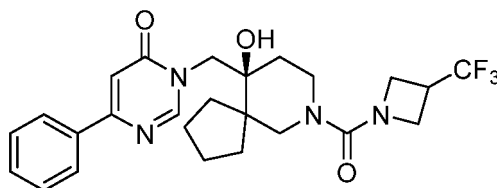


Etapas: Etapa 1: clorhidrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: a una solución de (S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,251 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,25 ml, 5 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 2 h antes de añadir DCM (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (84 mg, cuantitativo) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. Este material se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 0,33 min, m/z = 298, 300 $[M-Cl]^+$.

Etapa 2: cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo: se añadió una solución de trifosgeno (56,4 mg, 0,190 mmol) en DCM (1,9 ml) gota a gota a una solución de (R)-3-fenilmorfolina (62 mg, 0,380 mmol) y piridina (46 μ l, 0,570 mmol) en DCM (1,9 ml) a 0 °C. La solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 30 min antes de añadir HCl 1 M_(ac) (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases antes de concentrar las fases orgánicas combinadas a presión reducida para dar el compuesto del título (85 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 1,32 min, m/z = 226, 228 $[M+H]^+$.

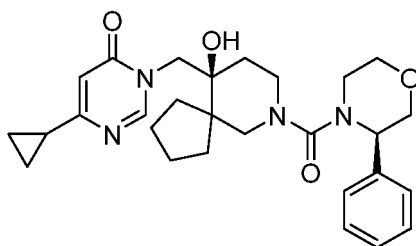
Etapas: Etapa 3: 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando clorhidrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (84 mg, 0,251 mmol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (85 mg, 0,377 mmol) y DIPEA (0,177 ml, 1,01 mmol) en DCM (2,5 ml) durante 16 h dio el compuesto del título (115 mg, 89 %) en forma de una espuma de color beis. LCMS (Método A): T_R = 1,24 min, m/z = 487, 489 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,48 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 221:
(S)-3-(((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidín-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



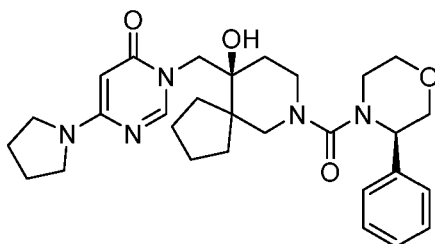
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidina (6 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,0746 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 16 h para dar el compuesto del título (8,5 mg, 67 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,35 min, m/z = 491 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13-8,01 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,10 (dt, J = 14,9, 8,8 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 15,4, 8,9, 5,5 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 222:
6-ciclopropil-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (20 mg, 0,0411 mmol), éster MIDA del ácido ciclopropilborónico (16,2 mg, 0,0821 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (4,5 mg, 12,3 μ mol) y acetato de paladio (II) (1,4 mg, 6,16 μ mol) en tolueno (0,3 ml) y agua (0,07 ml) se calentó a 100 °C (baño de aceite) durante 1 h 45 min para dar el compuesto del título (13,8 mg, 66 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,26 min, m/z = 493 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 5H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

Ejemplo 223:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona

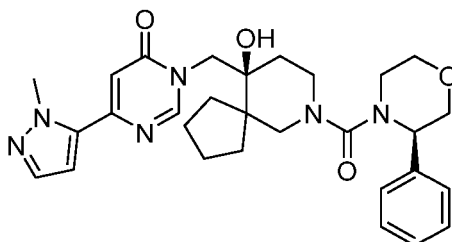


Una solución de
 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0308 mmol) y pirrolidina (25 μ l, 0,308 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (15,7 mg, 96 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,25 min, m/z = 522 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, 6H (señales de superposición con HDO)), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 5H), 1,63-1,42 (m, 5H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 1H).

Ejemplo

224:

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



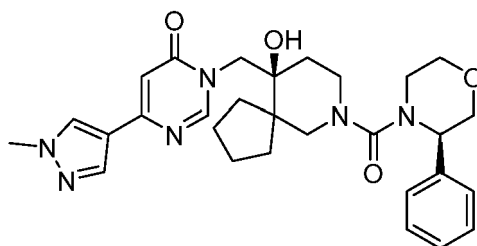
5

Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0308 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,8 mg, 0,0616 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,3 mg, 1,54 μmol) y carbonato sódico (9,8 mg, 0,0924 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (6,6 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis claro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,17 min, *m/z* = 533 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,80-3,54 (m, 6H), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 1H).

Ejemplo

225:

6-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

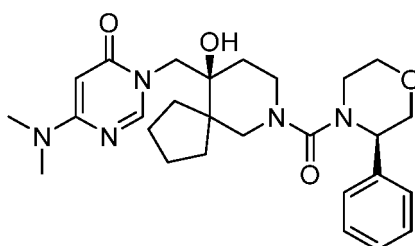


Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0308 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,8 mg, 0,0616 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,3 mg, 1,54 μmol) y carbonato sódico (9,8 mg, 0,0924 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (11 mg, 66 %) en forma de un sólido ligeramente blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,08 min, *m/z* = 533 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,65-1,37 (m, 6H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 1H).

Ejemplo

226:

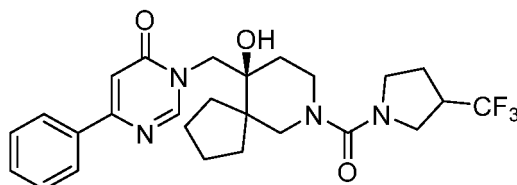
6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



Una solución de 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (11,3

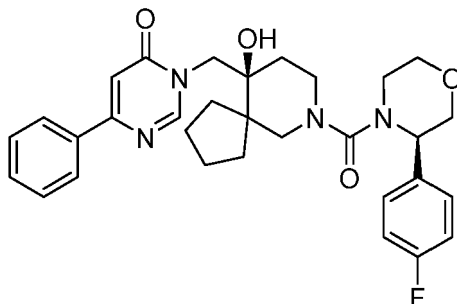
mg, 0,0231 mmol) y dimetilamina (2 M en THF) (0,116 ml, 0,231 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (7,2 mg, 62 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,16$ min, $m/z = 496$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,39 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 1H).

Ejemplo 227:
3-(((10S)-10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Una solución de trifosgeno (3,5 mg, 0,0118 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió a una mezcla de clorhidrato de 3-(trifluorometil)pirrolidina (6,2 mg, 0,0354 mmol) y DIPEA (21 μ l, 0,118 mmol) en DCM (0,3 ml), después de 1 h, se añadió (S)-3-(((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10 mg, 0,0295 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h antes de añadir $NaHCO_3(ac)$ saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (5,2 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,42$ min, $m/z = 505$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 3H), 3,03 (t, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 5H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 2H).

Ejemplo 228:
3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



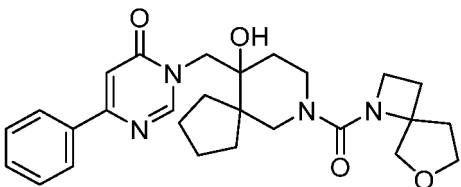
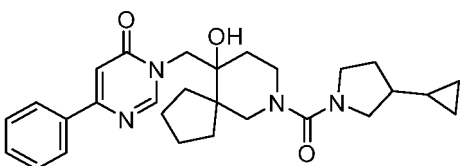
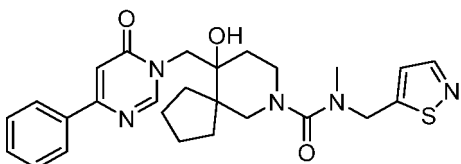
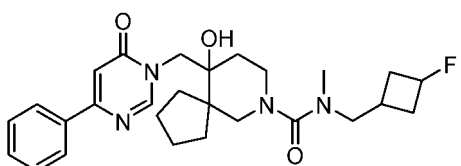
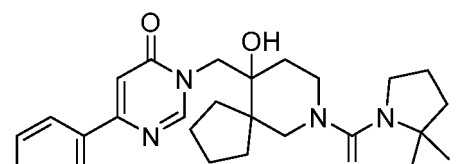
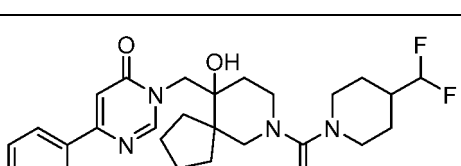
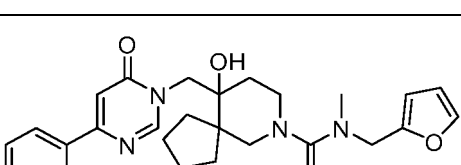
Una solución de trifosgeno (3,5 mg, 0,0118 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió a una mezcla de clorhidrato de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolina (7,7 mg, 0,0354 mmol) [disponible en el mercado] y DIPEA (21 μ l, 0,118 mmol) en DCM (0,3 ml), después de 1 h, se añadió (S)-3-(((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (10 mg, 0,0295 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h antes de añadir $NaHCO_3(ac)$ saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (7,6 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,46$ min, $m/z = 547$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,80-3,53 (m, 6H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,67-1,39 (m, 6H), 1,34-1,26 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 1H).

La tabla de ejemplos siguiente se preparó usando síntesis paralela de acuerdo con el procedimiento general 13, procedimiento general 14, procedimiento general 15 o procedimiento general 16, según se indique para cada ejemplo. Inicialmente, las soluciones madre de cada reactivo en DMF se prepararon por adelantado (habitualmente 0,2 M a 1,5 M). A menos que se indique de otro modo, se usaron placas de microtitulación de 96 pocillos DeepWell de 2 ml para llevar a cabo la reacción. Todas las operaciones de manipulación de líquidos se llevaron a cabo usando manipuladores de líquidos TECAN EVO 200 o TECAN EVO 100. Los disolventes se eliminaron usando una corriente de nitrógeno o se

evaporaron en un Savant Speedvac.

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
229 (13)		3-((7-(3-(ciclopropilmetil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,42 min, 507 [M+H] ⁺
230 (13)		3-((7-(3-(ciclobutilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,39 min, 507 [M+H] ⁺
231 (13)		3-((10-hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolin-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,32 min, 497 [M+H] ⁺
232 (13)		N-(furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,43 min, 477 [M+H] ⁺
233 (13)		3-((10-hidroxi-7-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,35 min, 451 [M+H] ⁺
234 (13)		N-ciclobutil-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaspiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,43 min, 451 [M+H] ⁺
235 (13)		3-((10-hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolin-4-carbonil)-7-azaspiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,34 min, 535 [M+H] ⁺

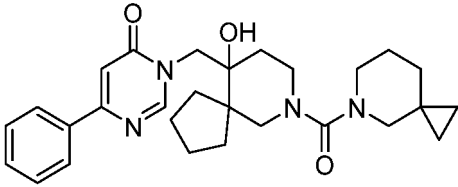
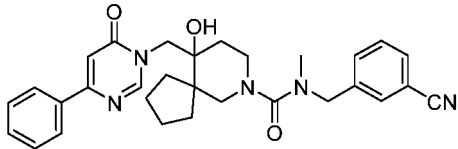
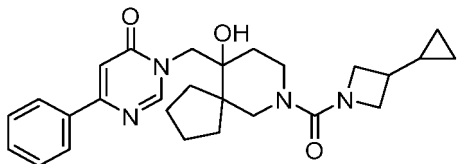
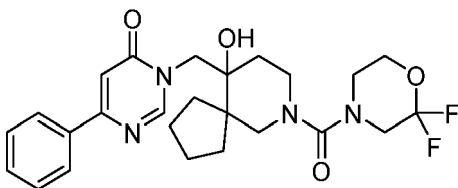
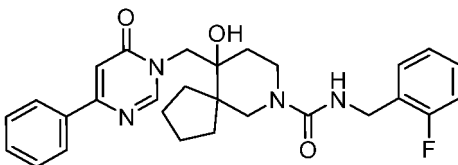
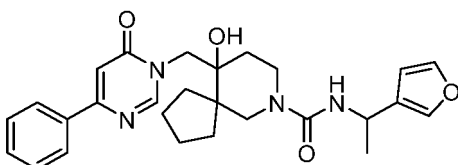
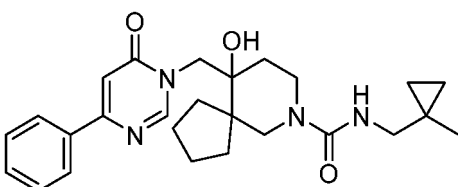
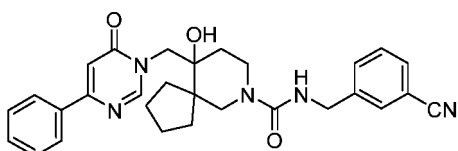
(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
236 (13)		3-((10-hidroxi-7-(6-oxa-1-azae spiro[3.4]octan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,26 min, 479 [M+H] ⁺
237 (13)		3-((7-(3-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,52 min, 477 [M+H] ⁺
238 (13)		10-hidroxi- <i>N</i> -(isotiazol-5-ilmetil)- <i>N</i> -metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,27 min, 494 [M+H] ⁺
239 (13)		<i>N</i> -((3-fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi- <i>N</i> -metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,39 min, 483 [M+H] ⁺
240 (13)		3-((7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,43 min, 465 [M+H] ⁺
241 (13)		3-((7-(4-(difluorometil)piperidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,43 min, 501 [M+H] ⁺
242 (13)		<i>N</i> -(furan-2-ilmetil)-10-hidroxi- <i>N</i> -metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,35 min, 477 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
243 (13)		3-((7-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-carbonyl)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,23 min, 465 [M+H] ⁺
244 (13)		10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-(piridin-3-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,00 min, 488 [M+H] ⁺
245 (13)		3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,07 min, 514 [M+H] ⁺
246 (13)		3-((7-(3-(1H-Pirrol-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,44 min, 502 [M+H] ⁺
247 (13)		N-(1-ciclopropiletil)-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,40 min, 465 [M+H] ⁺
248 (13)		3-((7-(3-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,40 min, 493 [M+H] ⁺
249 (13)		3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,02 min, 514 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
250 (13)		3-((10-hidroxi-7-(5-azaespiro[2.5]octan-5-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,53 min, 477 [M+H] ⁺
251 (13)		<i>N</i> -(3-cianobencil)-10-hidroxi- <i>N</i> -metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,39 min, 512 [M+H] ⁺
252 (13)		3-((7-(3-ciclopropilazetidín-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,38 min, 463 [M+H] ⁺
253 (13)		3-((7-(2,2-difluoromorfolín-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,32 min, 489 [M+H] ⁺
254 (14)		<i>N</i> -(2-fluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,41 min, 491 [M+H] ⁺
255 (14)		<i>N</i> -(1-(furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,35 min, 477 [M+H] ⁺
256 (14)		10-hidroxi- <i>N</i> -((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,37 min, 451 [M+H] ⁺
257 (14)		<i>N</i> -(3-cianobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,34 min, 498 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
258 (14)		<i>N</i> -(4-(cianometil)bencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,33 min, 512 [M+H] ⁺
259 (14)		<i>N</i> -((5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,26 min, 479 [M+H] ⁺
260 (14)		<i>N</i> -((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6 <i>H</i>)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida	1,32 min, 515 [M+H] ⁺
261 (13)		3-((10-hidroxi-7-(4-oxa-1-azaspiro[5.5]undecan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,54 min, 521 [M+H] ⁺
262 (13)		3-((7-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,33 min, 487 [M+H] ⁺
263 (13)		3-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,41 min, 521 [M+H] ⁺
264 (13)		3-((7-(2-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3 <i>H</i>)-ona	1,51 min, 477 [M+H] ⁺

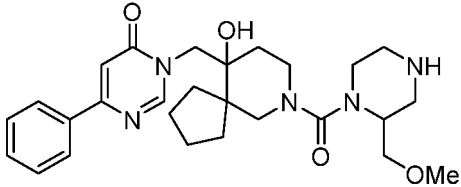
(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T _R , m/z
265 (15)		3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,36 min, 504 [M+H] ⁺
266 (15)		(2S)-1-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida	1,20 min, 508 [M+H] ⁺
267 (15)		3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,55 min, 533 [M+H] ⁺
268 (15)		3-((7-((S)-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,11 min, 504 [M+H] ⁺
269 (15)		3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,17 min, 518 [M+H] ⁺
270 (15)		3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,43 min, 546 [M+H] ⁺

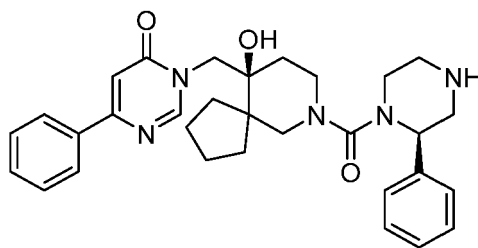
(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T_R , m/z
271 (16)		3-((10-hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,16 min, 558 [M+H] ⁺
272 (16)		3-((10-hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,11 min, 558 [M+H] ⁺
273 (16)		3-((10-hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,12 min, 558 [M+H] ⁺
274 (16)		3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	0,97 min, 529 [M+H] ⁺
275 (16)		3-((7-(2-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,06 min, 492 [M+H] ⁺
276 (16)		3-((7-(2-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,10 min, 506 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo (Procedimiento general)	Estructura	Nombre	LCMS (Método C): T_R , m/z
277 (16)		3-(((10-hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazin-1-carbonil)-7-azae spiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona	1,04 min, 496 [M+H] ⁺

Ejemplo 278:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



5

Etapas

1:

10 (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando (S)-3-(((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (50 mg, 0,147 mmol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (57,4 mg, 0,177 mmol), DIPEA (103 μ l, 0,589 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (41 mg, 44 %). LCMS (Método A): T_R = 1,72 min, m/z = 628 [M+H]⁺; 572 [M-buten+H]⁺.

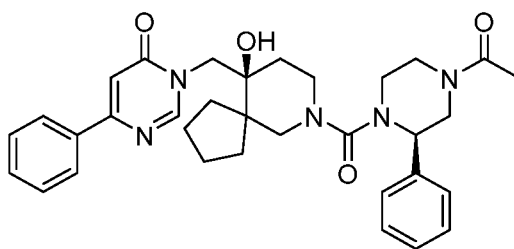
Etapas

2:

20 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 79,6 μ mol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (39 mg, 92 %). LCMS (Método A): T_R = 0,88 min, m/z = 528 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 7,18 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,04 (dt, J = 10,6, 5,5 Hz, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,67-1,18 (m, 8H), 1,07 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H). No se observó señal de NH.

25

Ejemplo 279:
3-(((S)-7-((R)-4-acetil-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



30

A una solución en agitación de 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (13 mg, 24,6 μ mol) y DIPEA (13 μ l, 73,9 μ mol) en DCM (0,5 ml) se le añadió anhídrido acético (2,8 μ l, 29,6 μ mol). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h antes de inactivar con NaHCO₃(*ac*) saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (x 3) usando un separador de fases y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (13,1 mg, 93 %). LCMS

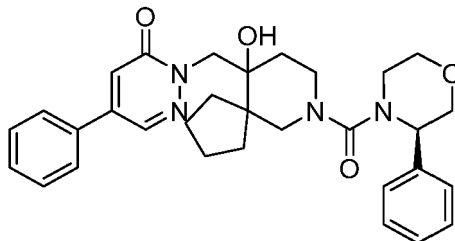
35

(Método A): $T_R = 1,24$ min, $m/z = 570$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,28 (ddd, $J = 31,1, 18,1, 7,5$ Hz, 5H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,95-3,50 (m, 5H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 4H), 3,02 (dd, $J = 12,1, 7,0$ Hz, 1H), 1,94 (d, $J = 18,7$ Hz, 4H), 1,66-1,03 (m, 9H).

Ejemplo

280:

2-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona



Etapas 1: 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (0,20 g, 1,2 mmol), el epóxido 2 (0,47 g, 1,7 mmol), carbonato de cesio (0,57 g, 1,7 mmol) en DMF (2 ml), calentando a 80 °C durante 24 h para dar el compuesto del título (0,10 g, 20 %). LCMS (Método C): $T_R = 1,65$ min, $m/z = 384$ $[M-buteno+H]^+$.

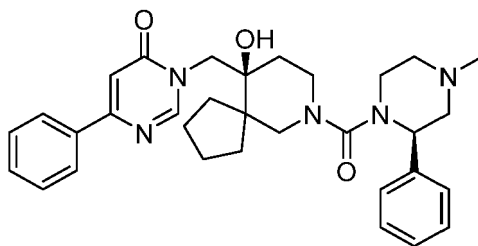
Etapas 2: 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona: una solución de 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (46 mg, 0,105 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (40 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (31,5 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 0,69$ min, $m/z = 340$ $[M+H]^+$.

Etapas 3: 2-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona: Una solución de trifosgeno (4,4 mg, 0,0147 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió a una mezcla de (*R*)-3-fenilmorfolina (7,2 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (21 μ l, 0,118 mmol) en DCM (0,3 ml), después de 1 h, se añadió 2-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2*H*)-ona (10 mg, 0,0295 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 h 15 min antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (8,7 mg, 55 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,56$ min, $m/z = 529$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46-8,40 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,42-7,14 (m, 6H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,45-4,25 (m, 3H), 3,85-3,63 (m, 4H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,43-2,94 (m, 5H (señales de superposición con HDO)), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,66-1,25 (m, 8H), 1,15-1,04 (m, 1H).

Ejemplo

281:

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



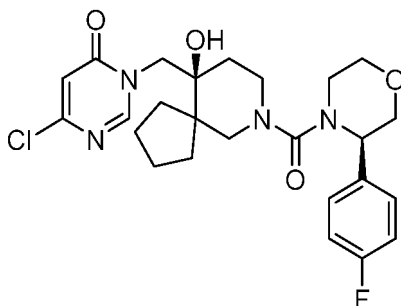
Una solución de 3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (13 mg, 24,6 μ mol) y solución al 37 % de formaldehído en agua (24,8 μ l, 0,123 mmol) en MeCN (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de añadir triacetoxihidrobórato de sodio (26,1 mg, 0,123 mmol). La reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por SCX-2 y se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (8,6 mg, 63 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,91$ min, $m/z = 542$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,40-7,22 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 3,63 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 3H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,66-1,40 (m, 6H),

1,37-1,31 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,13-1,05 (m, 1H).

Ejemplo

282:

6-cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas: *cloruro de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonilo*: una solución de trifosgeno (56,4 mg, 0,190 mmol) en DCM (1,9 ml) se añadió gota a gota a una solución de clorhidrato de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolina (82,6 mg, 0,380 mmol) y piridina (77 µl, 0,950 mmol) en DCM (1,9 ml) a 0 °C. La solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 1 h antes de añadir HCl 1 M_(ac) (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases antes de concentrar las fases orgánicas combinadas a presión reducida para dar el compuesto del título (91,8 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 1,36 min, m/z = 244, 246 [M+H]⁺.

Etapas

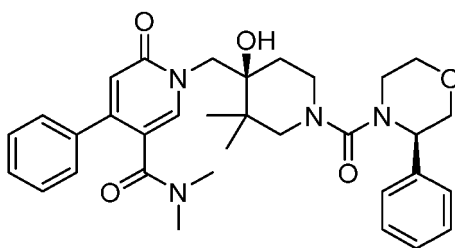
2:

6-cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando clorhidrato de (S)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona (84 mg, 0,251 mmol), cloruro de (R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonilo (91,8 mg, 0,377 mmol) y DIPEA (0,176 ml, 1,01 mmol) en DCM (2,5 ml) durante 1 h 20 min para dar el compuesto del título (109 mg, 85 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,27 min, m/z = 505, 507 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,81-3,62 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 5H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H), 1,07-1,00 (m, 1H).

Ejemplo

283:

1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapas: *4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo*: una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (25 g, 114 mmol) y acetato sódico (46,6 g, 568 mmol) en ácido acético (325 ml, 5,68 mol) se calentó a reflujo durante 3 días. Después de la refrigeración a ta la mezcla de reacción se diluyó con agua (650 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración. El precipitado se lavó con agua (6 x 100 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (18,7 g, 81 %) en forma de un sólido de color beis claro. LCMS (Método A): T_R = 0,73 min, m/z = 202, 204 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,40 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas

2:

1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4,00 g, 19,8 mmol), el epóxido 1 (6,22 g, 25,8 mmol) y carbonato de cesio (8,40 g, 25,8 mmol) (se secó a 120 °C a alto vacío durante 5 h) en DMF (66 ml), se calentó a 90 °C durante 19 h para dar el compuesto del título (3,31 g, 37 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LCMS (Método A): T_R = 1,54 min, m/z = 443, 445 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,49 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2H),

3,74-3,60 (m, 2H), 3,30-2,85 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08-0,99 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).
 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (9,89 g) se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos usando una columna AmyC (20 mm x 250 mm, 5 μ m) en condiciones de disolvente isocráticas: 20:80 de IPA/CO₂ (0,1 % v/v de NH₃). El primer material en eluir proporcionó (R)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4,55 g, 46 % de recuperación) en forma de un sólido de color naranja. Pureza quiral (Método C): $T_R = 1,85$ min, 100 % de ee. El segundo material en eluir proporcionó (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (4,36 g, 44 % de recuperación) en forma de un sólido de color naranja. Pureza quiral (Método C): $T_R = 2,18$ min, 99,4 % de ee.

Etapas

(S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,452 mmol), ácido fenilborónico (82,5 mg, 0,677 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (19 mg, 22,6 μ mol), carbonato sódico (96 mg, 0,903 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (220 mg, cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,68$ min, $m/z = 485$ [M+H]⁺.

Etapas

(S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: una solución de (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (220 mg, 0,454 mmol) en NaOH 1 M_(ac) (0,910 ml, 0,910 mmol) y 1,4-dioxano (2,2 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta el pH se ajustó a pH 3 mediante la adición de HCl 1 M_(ac) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (193 mg, 93 %) en forma de una espuma incolora. LCMS (Método A): $T_R = 1,31$ min, $m/z = 457$ [M+H]⁺.

Etapas 5: (S)-4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 4 usando ácido (S)-1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (193 mg, 0,423 mmol), dimetilamina (2 M en THF, 0,254 ml, 0,507 mmol), DIPEA (0,295 ml, 1,69 mmol), HATU (193 mg, 0,507 mmol) y DCM (8,5 ml) para dar el compuesto del título (241 mg, >100 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 1,29$ min, $m/z = 484$ [M+H]⁺.

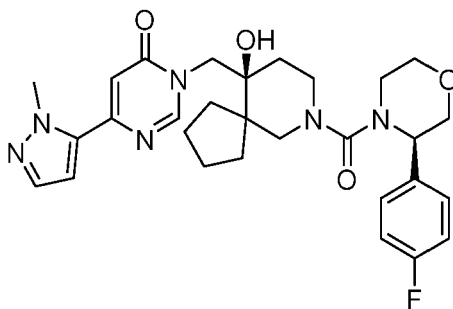
Etapas 6: (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (S)-4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (204 mg, 0,422 mmol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml) para dar el compuesto del título (157 mg, 97 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,46$ min, $m/z = 384$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,79 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,13-0,97 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Etapas

1-((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: una solución de trifosgeno (5,8 mg, 0,0196 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió a una mezcla de (R)-3-fenilmorfolina (9,6 mg, 0,0587 mmol) y DIPEA (27 μ l, 0,157 mmol) en DCM (0,4 ml), después de 1 h, se añadió (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (15 mg, 0,0391 mmol) en DCM (0,4 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 días antes de añadir NaHCO₃(*ac*) (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc; seguido de 0-8 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (12,4 mg, 54 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,18$ min, $m/z = 573$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,80 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

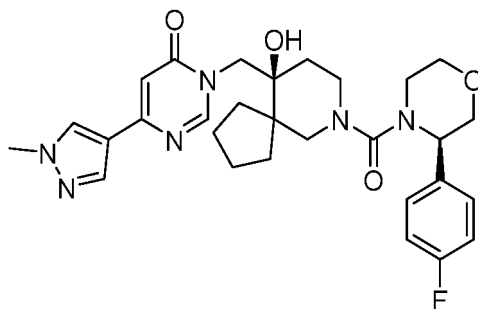
Ejemplo

3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1H-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona



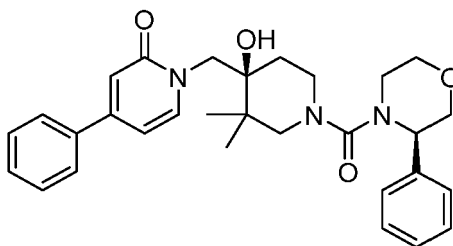
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando
 5 6-cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-
 ona (15 mg, 0,0297 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,4 mg, 0,0594 mmol),
 Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,3 mg, 1,49 μmol) y carbonato sódico (9,4 mg, 0,0891 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15
 10 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (10,9 mg, 65 %) en forma
 de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,20 min, *m/z* = 551 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz,
 DMSO-*d*₆): δ 8,45 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 5,5 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,88-6,84 (m, 1H),
 6,79 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,79-3,65 (m, 4H), 3,65-3,53
 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,66-1,39 (m, 6H), 1,32-1,26 (m,
 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 1H).

15 Ejemplo 285:
 3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-
 -il)pirimidin-4(3H)-ona



20 Preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando
 6-cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-
 ona (15 mg, 0,0297 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,4 mg, 0,0594 mmol),
 25 Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,3 mg, 1,49 μmol) y carbonato sódico (9,4 mg, 0,0891 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15
 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (11,2 mg, 67 %) en forma
 de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,11 min, *m/z* = 551 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz,
 DMSO-*d*₆): δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H),
 4,81 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,62 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 2H),
 3,26-3,15 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,66-1,36 (m, 6H), 1,32-1,26 (m, 1H),
 30 1,21-1,14 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 1H).

Ejemplo 286: 1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



35 Etapa 1: ácido
 (S)-1-(((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico:
 una suspensión de

(S)-1-((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 0,903 mmol) en NaOH 1 M_(ac) (1,81 ml, 1,81 mmol) y 1,4-dioxano (3,6 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de la enfriar a ta, se añadió DCM (20 ml) a la mezcla de reacción y el pH de la fase acuosa se ajustó a < pH 2 antes de separar las fases usando un separador de fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 20 ml) usando el separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (374 mg, cuantitativo) en forma de una espuma de color ligeramente amarillo. Este material se usó sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 1,16 min, m/z = 359, 361 [M-buteno+H]⁺.

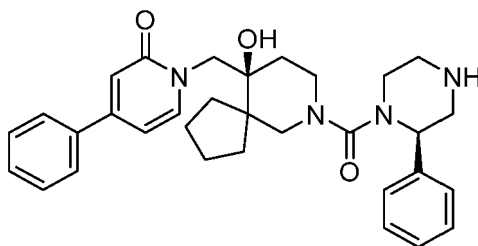
Etapa 2: (S)-4-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una suspensión de ácido (S)-1-((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (375 mg, 0,903 mmol) y óxido de cobre (I) (32,3 mg, 0,226 mmol) en quinolina (4,5 ml) se calentó a 140 °C durante 15 h 30 min. Después de enfriar a ta, se añadió HCl 1 M_(ac) (80 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 %; después 20 %; después 30 % de EtOAc en ciclohexano (isocrático)) para dar el compuesto del título (141,5 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 1,35 min, m/z = 371, 373 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,37 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 1H), 3,09-2,89 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,08-1,01 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Etapa 3: (S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (S)-4-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,162 mmol), ácido fenilborónico (39,5 mg, 0,324 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (6,9 mg, 8,09 μmol) y carbonato sódico (51,4 mg, 0,485 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,4 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (66 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,54 min, m/z = 413 [M+H]⁺.

Etapa 4: (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de (S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (66 mg, 0,1600 mmol) en TFA (0,75 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,69 min, m/z = 313 [M+H]⁺.

Etapa 5: 1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de trifosgeno (7,1 mg, 0,0240 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió a una mezcla de (R)-3-fenilmorfolina (11,8 mg, 0,0720 mmol) y DIPEA (34 μl, 0,192 mmol) en DCM (0,4 ml) y después de 1 h, se añadió (S)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,0480 mmol) en DCM (0,4 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 días antes de añadir NaHCO_{3(ac)} (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc; seguido de 0-8 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (12,6 mg, 52 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,38 min, m/z = 502 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,81-7,69 (m, 3H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,45 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,14 (ddd, J = 13,0, 6,8, 3,1 Hz, 1H), 3,11-2,96 (m, 4H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Ejemplo 287:
1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Etapa 1: (S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo:

10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (1,13 g) se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos usando una columna Chiralpak IG (20 mm x 250 mm, 5 µm) en condiciones de disolvente isocráticas: 50:50 de MeOH/CO₂. El primer material en eluir proporcionó (S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (525 mg, 46 % de) en forma de un sólido de color blanco. Pureza quiral (Método D): T_R = 2,16 min, 99,9 % de ee. El segundo material en eluir proporcionó (R)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (523 mg, 46 % de recuperación) en forma de un sólido de color blanco. Pureza quiral (Método D): T_R = 3,38 min, 99,8 % de ee.

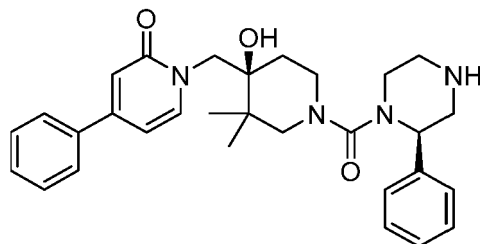
Etapas 2: (S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,630 mmol), ácido fenilborónico (154 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (26,7 mg, 0,0315 mmol) y carbonato sódico (200 mg, 1,89 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (269 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,65 min, m/z = 439 [M+H]⁺.

Etapas 3: (S)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Una solución de (S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *terc*-butilo (269 mg, 0,613 mmol) en TFA (3 ml) y DCM (6 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 5 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (90 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (60 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (201 mg, 96 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo muy claro. LCMS (Método A): T_R = 0,59 min, m/z = 339 [M+H]⁺.

Etapas 4: (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una solución de trifosgeno (21,9 mg, 0,0739 mmol) en THF (1,1 ml) se añadió a una mezcla de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (58,1 mg, 0,222 mmol) y DIPEA (77 µl, 0,443 mmol) en THF (1,1 ml) a 0 °C. Después de 65 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta antes de añadirla mediante una jeringa a una solución de (S)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,148 mmol) en DCM (1,5 ml). La reacción se agitó a ta durante 17 h antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (71,2 mg, 76 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,75 min, m/z = 627 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (71,2 mg, 0,114 mmol) en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (54,5 mg, 90 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,02 min, m/z = 527 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,50 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,40 (s a, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,69-1,41 (m, 6H), 1,36-1,27 (m, 1H), 1,22-1,15 (m, 1H), 1,12-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 288: 1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



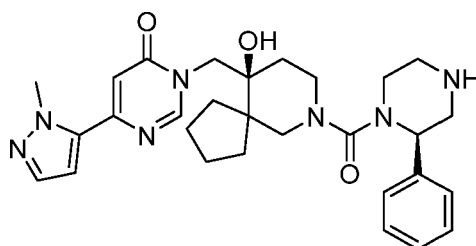
Etapas

1:

(*R*)-4-((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una solución de trifosgeno (9,5 mg, 0,0320 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió a una mezcla de (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25,2 mg, 0,0960 mmol) y DIPEA (34 µl, 0,192 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta antes de añadirla mediante una jeringa a una solución de (*S*)-1-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona (20 mg, 0,0640 mmol) en DCM (0,64 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 días antes de añadir NaHCO_{3(ac)} (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (28 mg, 72 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,67 min, *m/z* = 601 [M+H]⁺.

Etapas 2: 1-(((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona: una solución de (*R*)-4-((*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 0,0466 mmol) en TFA (0,25 ml) y DCM (0,5 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (18,9 mg, 80 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,98 min, *m/z* = 501 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 3H), 7,37-7,20 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,62 (dt, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 3,14-2,84 (m, 7H), 2,82-2,72 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). No se observó señal de NH.

Ejemplo 289:
3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona



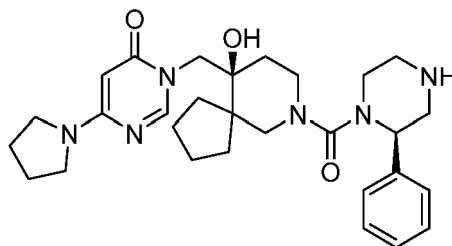
Etapas 1:
(*R*)-4-((*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución de bis(triclorometil)carbonato (75 mg, 0,25 mmol) en DCM (9 ml) a -10 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (0,15 ml, 1,89 mmol), seguido de la adición gota a gota de clorhidrato de (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (188 mg, 0,63 mmol) [disponible en el mercado] en DCM (9 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió más piridina (0,05 ml) y la reacción continuó durante 1 h. Se añadió más piridina (0,05 ml) y la reacción continuó durante 1 h más. A la mezcla resultante se le añadió clorhidrato de (*S*)-6-cloro-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (168 mg, 0,50 mmol) en DCM (6 ml) seguido de DIPEA (0,26 ml, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 3 días. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (151 mg, 51 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): T_R = 1,43 min, *m/z* = 530, 532 [M-buteno+H]⁺.

Etapas 2:
(*R*)-4-((*S*)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (*R*)-4-((*S*)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (11 mg, 0,051 mmol), complejo Pd(dppf)Cl₂ DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) y Na₂CO₃ (8,0 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (12 mg, 74 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): T_R = 1,48 min, *m/z* = 632 [M+H]⁺.

Etapas 3:
3-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (*R*)-4-((*S*)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml) y se agitó a ta durante 30

min para dar el compuesto del título (10 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,77 min, m/z = 532 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,12-2,82 (m, 7H), 2,47-2,38 (m, 1H, superposición con DMSO), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 1H).

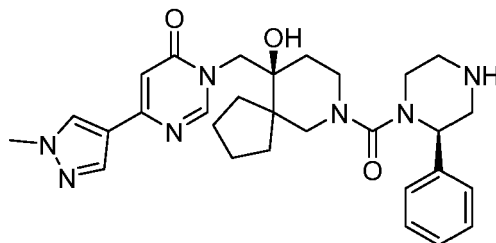
Ejemplo 290:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1:
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: en un recipiente para microondas se suspendió (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,017 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió pirrolidina (14 μ l, 0,17 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg, 94 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): T_R = 1,56 min, m/z = 621 $[M+H]^+$.

Etapa 2:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,016 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml) y se agitó a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (7 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,80 min, m/z = 521 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,10 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,47-3,13 (m, 6H, superposición con HDO), 3,11-2,78 (m, 7H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,64-1,43 (m, 5H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,06-0,98 (m, 1H).

Ejemplo 291:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

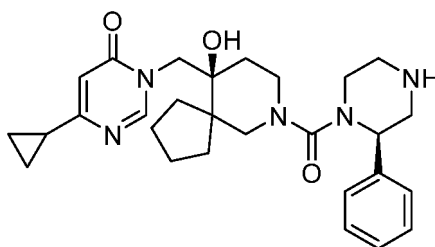


Etapa 1:
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 0,024 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,9 mg, 0,048 mmol), complejo Pd(dppf)Cl₂ DCM (1,0 mg, 0,0011 mmol) y Na₂CO₃ (7,6 mg, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (10 mg, 66 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): T_R = 1,29 min, m/z = 632 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,016 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), se agitó a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (8 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 0,47 min, m/z = 532 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 5H), 2,84-2,74 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 8H), 1,22-1,16 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

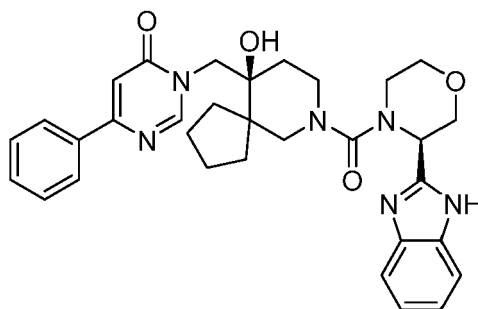
Ejemplo 292:
6-ciclopropil-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1:
 (R)-4-(((S)-10-((4-ciclopropil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una suspensión de (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol), éster MIDA del ácido ciclopropilborónico (10 mg, 0,051 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (2,8 mg, 0,0077 mmol) y Pd(OAc) $_2$ (0,9 mg, 0,0038 mmol) en tolueno (0,45 ml) y agua (0,05 ml) en un recipiente cerrado herméticamente se "desgasificó" evacuando y volviendo a llenar el recipiente con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C (baño de arena) durante 6 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (10 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 1,58 min, m/z = 592 $[M+H]^+$.

Etapas 2:
 6-ciclopropil-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-((4-ciclopropil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,017 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min y se purificó por HPLC preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (3 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,79 min, m/z = 492 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,76 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 4H).

Ejemplo 293:
3-(((S)-7-((R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1: (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina: una solución de (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (86 mg, 0,284 mmol) [preparada de acuerdo con Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56, 1294-1297] en TFA (0,7 ml) y DCM (1,4 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de

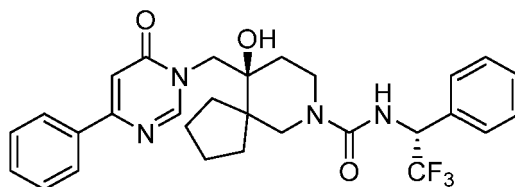
cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (54,7 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 0,28 min, *m/z* = 204 [M+H]⁺.

Etapa

3-(((S)-7-((R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: a una solución de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) y piridina (11 µl, 0,133 mmol) en DCM (0,8 ml) a 0 °C se le añadió (R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina (13,5 mg, 0,0663 mmol). Después de 30 min, se añadieron (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (15 µl, 0,0884 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 días antes de añadir NaHCO_{3(ac)} (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (2 mg, 7 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,99 min, *m/z* = 569 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,12 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,60-7,35 (m, 5H), 7,12 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 11,6, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 7H), 1,28-1,17 (m, 2H).

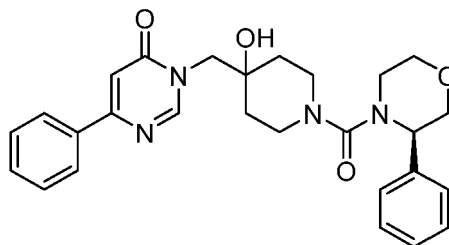
Ejemplo

(S)-10-hidroxi-10-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-N-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carb oxamida



Una solución de (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (11,6 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió a una mezcla de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) y piridina (11 µl, 0,133 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C. Después de 15 min, se añadieron (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (15 µl, 0,0884 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0 %; después 2 %; después 4 % de MeOH en DCM (isocrático); seguido de 0 %; después 1 %; después 2 %; después 4 % de MeOH en DCM (isocrático)) para dar el compuesto del título (21 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,52 min, *m/z* = 541 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,70 (p, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H (señales de superposición con HDO)), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 295: (R)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 4-hidroxi-4-(((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,873 mmol) [ACS Med. Chem. Lett., 2018, 9, págs. 238-243], ácido fenilborónico (213 mg, 1,75 mmol), carbonato sódico (277 mg, 2,62 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ DCM (36,9 mg, 43,6 µmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 1 h para dar el compuesto del título (174 mg, 51 %). LCMS (Método A): T_R = 1,26 min, *m/z* = 386 [M+H]⁺.

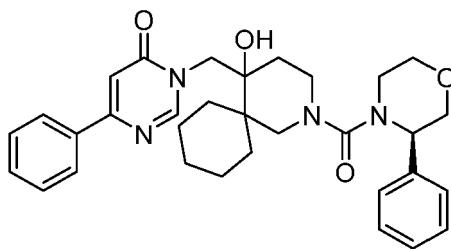
Etapa 2: 3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento

general 3 usando 4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg, 0,451 mmol), TFA (3 ml) y DCM (6 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (120 mg, 93 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,43$ min, $m/z = 286$ $[M+H]^+$.

- 5 *Etapa 3: (R)-3-((4-hidroxi-1-(3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona*: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (25 mg, 87,6 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (23,7 mg, 0,105 mmol) y DIPEA (61 μ l, 0,351 mmol) en DCM (1,5 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (27,7 mg, 65 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,15$ min, $m/z = 475$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,84 (dd, $J = 11,8, 5,5$ Hz, 1H), 3,77-3,61 (m, 3H), 3,51 (ddt, $J = 12,9, 8,7, 4,3$ Hz, 2H), 3,19-3,03 (m, 4H), 1,52 (ddd, $J = 16,7, 10,9, 4,7$ Hz, 2H), 1,40 (dd, $J = 24,6, 13,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 296:

- 15 3-((5-hidroxi-2-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



- 20 *Etapa 1: 5-oxo-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de terc-butilo*: se añadió *terc*-butóxido de potasio (2,48 g, 22,1 mmol) en porciones a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 10 mmol) en tolueno (20 ml) en un RBF de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo en atmósfera de N_2 a ta. Después de 1 h, se añadió 1,5-dibromopentano (1,37 ml, 10 mmol) gota a gota durante 10 min y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con 1:1 de $NH_4Cl_{(ac)}$ saturado/agua y se extrajo usando EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (500 mg, 19 %). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,77-3,61 (s a, 2H), 3,60-3,46 (s a, 2H), 2,48 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,77-1,29 (m, 10H (señal oscurecida por el HDO)), 1,50 (s, 9H).

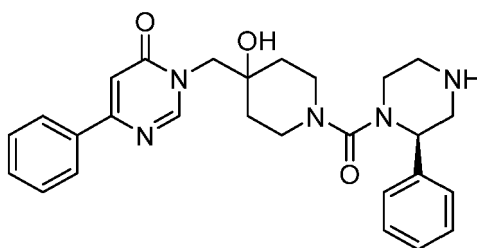
- 30 *Etapa 2: 1-oxa-11-azadiespiro[2.0.5^{4.4}]tridecan-11-carboxilato de terc-butilo*: preparado de acuerdo con el procedimiento general 1 usando yoduro de trimetilsulfonio (572 mg, 2,81 mmol), hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 112 mg, 2,81 mmol) y 5-oxo-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,87 mmol) en DMF (9 ml) a ta para dar el compuesto del título (440 mg, 83 %). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3,73-3,51 (m, 2H), 3,51-3,29 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,42 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,72-1,33 (m, 9H (señal oscurecida por el HDO)), 1,23-1,02 (m, 3H).

- 35 *Etapa 3: 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de terc-butilo*: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 1-oxa-11-azadiespiro[2.0.5^{4.4}]tridecan-11-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,42 mmol), 6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (490 mg, 2,84 mmol), carbonato de cesio (926 mg, 2,84 mmol) y DMF (4 ml), con agitación 80 °C durante 17 h para dar el compuesto del título (40 mg, 6,2 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,73$ min, $m/z = 454$ $[M+H]^+$; 398 $[M-buteno+H]^+$.

- 40 *Etapa 4: 3-((5-hidroxi-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona*: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 88,2 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 0,5 h para dar el compuesto del título (27 mg, 86 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,80$ min, $m/z = 354$ $[M+H]^+$.

- 50 *Etapa 5: 3-((5-hidroxi-2-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona*: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((5-hidroxi-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 42,4 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (11,5 mg, 50,9 mmol) y DIPEA (30 μ l, 0,170 mmol) en DCM (1 ml), en agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (7,7 mg, 31 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,54$ min, $m/z = 543$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,22 (dt, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 13,6, 6,7$ Hz, 1H), 4,34 (dt, $J = 33,7, 4,6$ Hz, 1H), 3,80-3,52 (m, 7H), 3,27-2,93 (m, 4H), 1,64-0,96 (m, 12H).

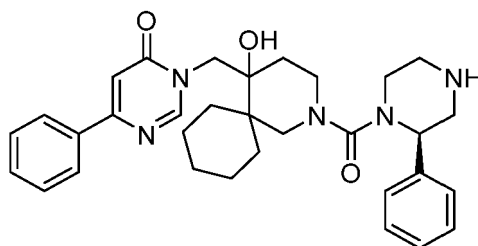
Ejemplo 297: (R)-3-((4-hidroxi-1-(2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: (R)-4-(4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (25 mg, 87,6 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (34,1 mg, 0,105 mmol), DIPEA (61 μ l, 0,351 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (40 mg, 80 %). LCMS (Método B): T_R = 1,45 min, m/z = 574 [M+H]⁺; 518 [M-buten+H]⁺.

Etapa 2: (R)-3-((4-hidroxi-1-(2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(4-hidroxi-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 69,7 μ mol), TFA (1 ml) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 40 min para dar el compuesto del título (32,6 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): T_R = 0,69 min, m/z = 474 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 2H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,15 (tt, J = 5,7, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,43 (dd, J = 5,8, 3,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50 (dc, J = 14,1, 4,6 Hz, 2H), 3,16-3,01 (m, 4H), 2,98 (dd, J = 12,6, 5,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 12,6, 3,9 Hz, 1H), 2,81-2,71 (m, 2H), 1,50 (tt, J = 11,0, 3,8 Hz, 2H), 1,39 (dd, J = 21,5, 13,5 Hz, 2H). No se observó señal de NH.

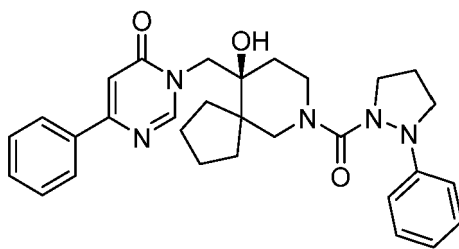
Ejemplo 298:
3-((5-hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1:
(3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((5-hidroxi-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 42,4 μ mol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (16,5 mg, 50,9 μ mol), DIPEA (30 μ l, 0,170 mmol) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (15 mg, 57 %). LCMS (Método A): T_R = 1,85 min, m/z = 642 [M+H]⁺; 586 [M-buten+H]⁺.

Etapa 2:
3-((5-hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 23,4 μ mol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (7,6 mg, 57 %). LCMS (Método A): T_R = 1,01 min, m/z = 542 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,41 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,77-3,47 (m, 3H), 3,27-2,73 (m, 9H), 1,64-0,96 (m, 11H). No se observó señal de NH.

Ejemplo 299:
(S)-3-(((10-hidroxi-7-(2-fenilpirazolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapla 1: 1-fenilpirazolidina: [preparada de acuerdo con Chem. Commun., 2015, 51, págs. 10435-10438] A una suspensión con agitación de hidruro de litio y aluminio (468 mg, 12,3 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió una solución de 1-fenilpirazolidin-3-ona (500 mg, 3,08 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 20 h antes de dejar que se enfriara a ta. Se añadió Et₂O (30 ml) a la mezcla de reacción que después se añadió en porciones a agua (30 ml). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con Et₂O (x 3). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (140 mg, 30 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,13 (m, 2H), 6,96 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 2H), 6,80-6,70 (m, 1H), 3,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H). No se observó señal de NH.

Etapla 2: cloruro de 2-fenilpirazolidin-1-carbonilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 8 usando 1-fenilpirazolidina (50 mg, 0,337 mmol), trifosgeno (50,1 mg, 0,169 mmol), piridina (41 µl, 0,506 mmol) y DCM (4 ml), con agitación a 0 °C durante 30 min, calentado a ta y con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (60 mg, 84 %). El material se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapla

3:

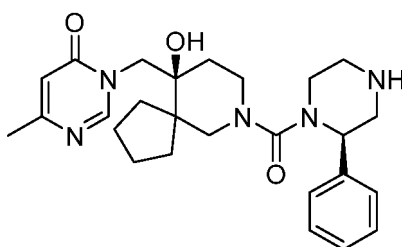
(S)-3-((10-hidroxi-7-(2-fenilpirazolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona:

preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (16 mg, 47,1 µmol), cloruro de 2-fenilpirazolidin-1-carbonilo (14,9 mg, 70,7 µmol), DIPEA (33 µl, 0,187 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (13,1 mg, 53 %). LCMS (Método A): *T_R* = 1,53 min, *m/z* = 514 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 5,0, 1,9 Hz, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,01-2,83 (m, 9H (señal oscurecida por el HDO)), 1,88 (dt, *J* = 13,9, 7,4 Hz, 3H), 1,70-1,10 (m, 9H).

Ejemplo

300:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapla

1:

(R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una suspensión previamente desgasificada de (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (13 mg, 0,022 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,0 mg, 0,0011 mmol) y XPhos (1,1 mg, 0,0022 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno en un recipiente de 10 ml tapado se le añadió aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABAL-Me₃) (4,6 mg, 0,018 mmol) suspensión en THF (1 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C (convencional) durante 2 h. Se añadieron más DABAL-Me₃ (9 mg, 0,035 mmol) en THF (1 ml) y Pd₂(dba)₃ (5,0 mg, 0,055 mmol) en THF (0,3 ml). La temperatura se elevó a 85 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (2-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-15 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (8 mg, 64 %) en forma de un vidrio transparente. LCMS (Método A): *T_R* = 1,38 min, *m/z* = 566 [M+H]⁺.

Etapla

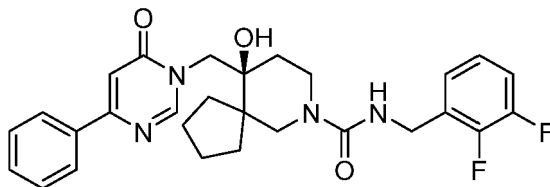
2:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona:

preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-metil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8 mg, 0,014 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml) y se agitó a ta durante 30 min para dar el

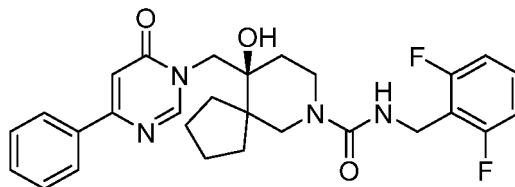
compuesto del título (5 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método A): T_R = 0,59 min, m/z = 466 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,54 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 5H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,64-1,42 (m, 5H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H).

Ejemplo 301:
(S)-N-(2,3-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



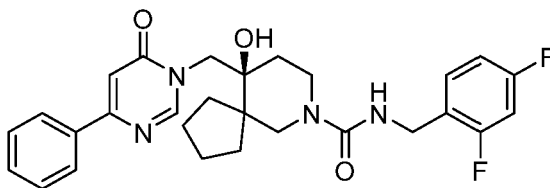
Una solución de 2,3-difluorobencilamina (9,5 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió a una mezcla de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) y piridina (11 μ l, 0,133 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C. Después de 5 min, el baño de hielo se eliminó y se añadieron (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (15 μ l, 0,0884 mmol). La reacción se agitó a ta durante 19 h antes de añadir $NaHCO_{3(ac)}$ saturado (8 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 7 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida tres veces (0-6 % de MeOH en DCM; seguido de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0-6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (16,4 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,37 min, m/z = 509 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 302:
(S)-N-(2,6-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Una solución de 2,6-difluorobencilamina (9,5 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,4 ml) se añadió a una mezcla de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) y piridina (11 μ l, 0,133 mmol) en DCM (0,4 ml) a 0 °C. Después de 5 min, el baño de hielo se eliminó y se añadieron (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (15 μ l, 0,0884 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 días antes de añadir $NaHCO_{3(ac)}$ (8 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 7 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0-6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (15,4 mg, 67 %) en forma de un sólido de color beis muy claro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,34 min, m/z = 509 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,24-3,09 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 303:
(S)-N-(2,4-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



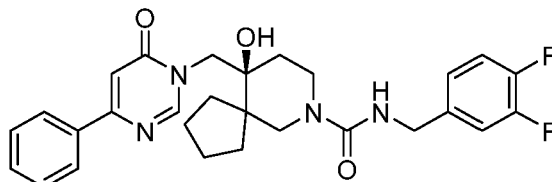
Una mezcla de (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,044 2 mmol) y 2,4-difluoro-1-(isocianatometil)benceno (11,2 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,44 ml) se agitó a ta durante 15 min antes

de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida tres veces (0 %; después 2 %; después 4 % de MeOH en DCM (isocrático); seguido de 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0-6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (19,2 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 509$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,33 (td, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 7,15 (td, $J = 9,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo

304:

(S)-N-(3,4-difluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

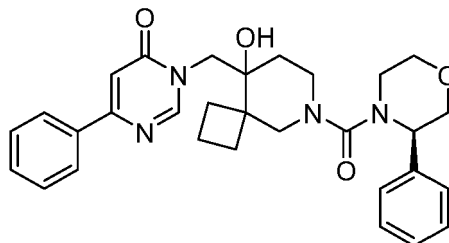


Una mezcla de (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y 1,2-difluoro-4-(isocianatometil)benceno (11,2 mg, 0,0663 mmol) en DCM (0,44 ml) se agitó a ta durante 40 min antes de purificar la mezcla de reacción directamente por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0-6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (16,2 mg, 71 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 509$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,35 (dt, $J = 10,9, 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 11,9, 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H).

Ejemplo

305:

3-((9-hidroxi-6-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapla 1: 9-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-9-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 1-oxa-9-azadiespiro[2.0.3⁴.4³]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,97 mmol), 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (258 mg, 1,97 mmol), *terc*-butóxido de potasio (244 mg, 2,17 mmol) y DMSO (2 ml), con agitación a 90 °C durante 16 h en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título (200 mg, 26 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,32$ min, $m/z = 328$ $[M-buteno+H]^+$.

Etapla 2: 9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo: preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 9-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-9-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,521 mmol), ácido fenilborónico (127 mg, 1,04 mmol), carbonato sódico (166 mg, 1,56 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (22,1 mg, 26,1 μ mol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 1 h para dar el compuesto del título (213 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 1,52$ min, $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

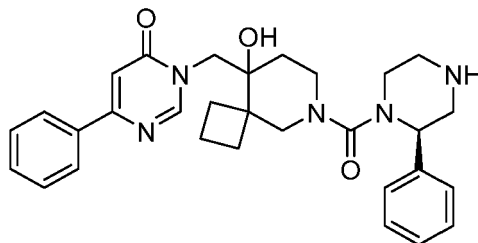
Etapla 3: 3-((9-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando 9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,494 mmol), TFA (2 ml) y DCM (4 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (150 mg, 93 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,65$ min, $m/z = 326$ $[M+H]^+$.

Etapla 4: 3-((9-hidroxi-6-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((9-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (20 mg, 61,5 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (16,6 mg, 73,8 mmol) y DIPEA (43 μ l, 0,246 mmol) en DCM (2 ml), con agitación a ta durante 0,5 h para dar el compuesto del título (14,5 mg, 45 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,27$ min, $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,50 (p, $J = 3,9$ Hz, 3H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,23 (c, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,96 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 13,7, 2,2$ Hz, 1H), 4,44 (dt, $J = 47,0, 4,6$ Hz, 1H), 3,87-3,33 (m, 8H), 3,28-3,02 (m, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,81 (dt, $J = 26,8, 18,4, 8,9$ Hz, 1H), 1,68 (dcd, $J = 19,8, 10,2, 9,3, 3,3$ Hz, 1H), 1,43-1,15 (m, 4H).

5

Ejemplo 306: 3-((9-hidroxi-6-(-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

10 *Etap*

1:

(3*R*)-4-(9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando 3-((9-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (20 mg, 61,5 μmol), (*R*)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (24,0 mg, 73,8 μmol), DIPEA (43 μl , 0,246 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (27 mg, 71 %). LCMS (Método B): $T_R = 1,53$ min, $m/z = 558$ $[\text{M-buteno}+\text{H}]^+$.

15

Etap 2: 3-((9-hidroxi-6-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (3*R*)-4-(9-hidroxi-9-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-6-azaespiro[3.5]nonan-6-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (27 mg, 44,0 μmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1 h para dar el compuesto del título (16 mg, 70 %). LCMS (Método B): $T_R = 0,83$ min, $m/z = 514$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,37-7,15 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 13,7, 3,6$ Hz, 1H), 4,35 (dt, $J = 56,6, 5,0$ Hz, 1H), 3,79-3,20 (m, 5H (señal oscurecida por el HDO)), 3,14-2,72 (m, 6H), 2,19 (dt, $J = 26,7, 9,2$ Hz, 2H), 1,89-1,59 (m, 2H), 1,42-1,14 (m, 4H). No se observó señal de NH.

20

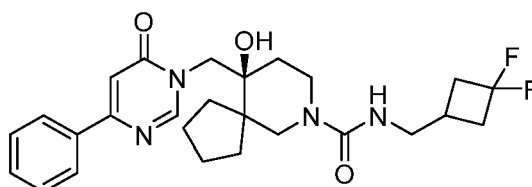
25

Ejemplo

307:

(*S*)-*N*-((3,3-difluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

30



A una solución de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) y piridina (14 μl , 0,177 mmol) en DCM (0,44 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de (3,3-difluorociclobutil)metanamina (10,5 mg, 0,0663 mmol), después de 1 h la reacción se dejó calentar a ta y se añadieron (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0442 mmol) y DIPEA (15 μl , 0,0884 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h antes de añadir $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (8 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 7 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0-6 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (8 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,28$ min, $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 2H), 7,59-7,40 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,55 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,58 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,51 (dt, $J = 11,9, 5,1$ Hz, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H (la señal se superpone con DMSO)), 2,35-2,19 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 2H).

35

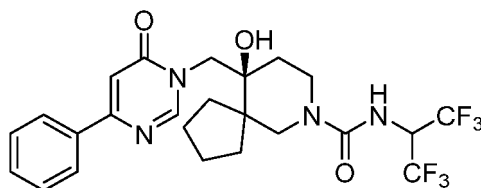
40

45

Ejemplo

308:

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



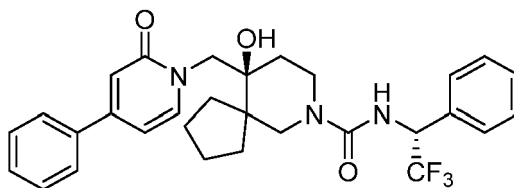
A una solución de trifosgeno (6,6 mg, 0,0221 mmol) en DCM (0,88 ml) a 0 °C se le añadió piridina (18 µl, 0,221 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió

- 5 (S)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (15 mg, 0,0442 mmol). Después de agitar durante 40 min a 0 °C, se añadió una solución de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilamina (14,8 mg, 0,0884 mmol) en DCM (0,44 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se agitó a ta durante 30 min antes de añadir DIPEA (23 µl, 0,133 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min antes de añadir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilamina (40 mg, 0,239 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 días antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (8 ml) y la mezcla
- 10 resultante se extrajo con DCM (3 x 7 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc; seguido de 0 %; después 20 %; después 30 % de EtOAc en ciclohexano (isocrático)) para dar el compuesto del título (2,4 mg, 10 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,36 min, m/z = 533 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,47 (s, 1H),
- 15 8,14-8,03 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57-7,42 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 5H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 2H).

Ejemplo

309:

- 20 (S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-N-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

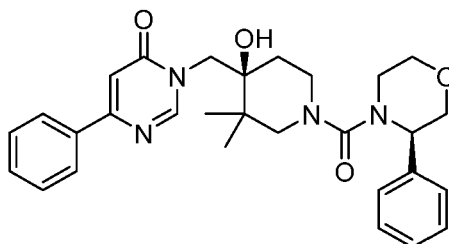


- 25 Una solución de (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (11,6 mg, 0,0665 mmol) en DCM (0,44 ml) se añadió a una mezcla de trifosgeno (6,6 mg, 0,0222 mmol) y piridina (11 µl, 0,133 mmol) en DCM (0,44 ml) a 0 °C. Después de 20 min, se añadieron (S)-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,0443 mmol) y DIPEA (15 µl, 0,0886 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se agitó a ta durante 1 h antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las
- 30 fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0 %; después 1 %; después 2 %; después 4 % de MeOH en DCM (isocrático)) para dar el compuesto del título (22,6 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo muy claro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,55 min, m/z = 540 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H),
- 35 5,70 (p, J = 9,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,53 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 11,5, 5,1 Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, 3H), 1,88 (dt, J = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 1,68-1,48 (m, 5H), 1,40 (ddd, J = 13,2, 8,8, 4,2 Hz, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 2H).

Ejemplo

310:

- 40 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



- 45 **Etapla 1:** 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (1,60 g, 12,2 mmol), el epóxido 1 (2,95 g, 12,2 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,51 g, 13,4 mmol) en NMP (12,2 ml) a 110 °C durante 16 h para dar el

compuesto del título (800 mg, 17 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 1,27$ min, $m/z = 316, 318$ [M-buteno+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,12-2,85 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,14-1,03 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

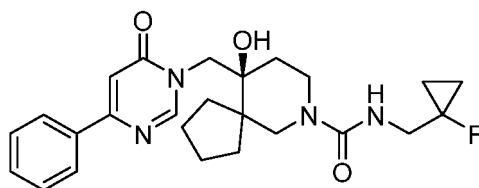
Etapla 2: (S)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: 4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g) se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante HPLC quiral usando una columna Lux A1 (21,2 mm x 250 mm, 5 μ m) en condiciones de disolvente isocráticas: MeOH. El primer material en eluir proporcionó (S)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (446 mg, 42 % de recuperación). Pureza quiral (Método E): $T_R = 2,20$ min, 100 % de ee. El segundo material en eluir proporcionó (R)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (496 mg, 47 % de recuperación). Pureza quiral (Método E): $T_R = 3,26$ min, 99,4 % de ee.

Etapla 3: (S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (S)-4-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,135 mmol), ácido fenilborónico (32,8 mg, 0,269 mmol), carbonato sódico (42,7 mg, 0,403 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (5,7 mg, 6,7 μ mol) en 1,4-dioxano (0,9 ml) y agua (0,3 ml). La reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 1 h para dar el compuesto del título (55 mg, cuantitativo). LCMS (Método A): $T_R = 1,49$ min, $m/z = 414$ [M+H]⁺.

Etapla 4: (S)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (55 mg, 0,133 mmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 2 h para dar el compuesto del título (40 mg, 96 %). LCMS (Método A): $T_R = 0,57$ min, $m/z = 314$ [M+H]⁺.

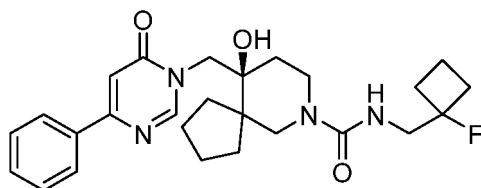
Etapla 5: 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando (S)-3-((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (17 mg, 54,2 μ mol), cloruro de (R)-3-fenilmorfolin-4-carbonilo (14,7 mg, 65,1 μ mol) y DIPEA (38 μ l, 0,217 mmol) en DCM (2 ml), con agitación a ta durante 0,5 h para dar el compuesto del título (16 mg, 58 %). LCMS (Método A): $T_R = 1,34$ min, $m/z = 503$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 6,8, 3,0$ Hz, 2H), 7,50 (p, $J = 3,8$ Hz, 3H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,46 (dd, $J = 5,7, 3,8$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,84-3,57 (m, 6H), 3,18-2,96 (m, 5H), 1,71 (ddd, $J = 16,5, 12,3, 4,7$ Hz, 1H), 1,14 (dt, $J = 14,2, 3,5$ Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Ejemplo 311:
(S)-N-((1-fluorociclopropil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



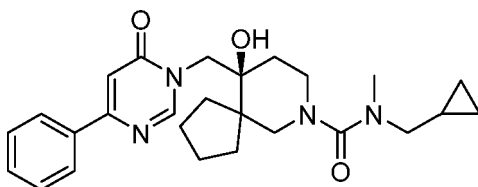
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), clorhidrato de (1-fluorociclopropil)metanamina (4,7 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 3 días para dar el compuesto del título (6,7 mg, 56 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 1,20$ min, $m/z = 455$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,47 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,53 (dt, $J = 12,0, 5,0$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 19,8, 5,7$ Hz, 2H), 3,27-3,14 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,74-0,66 (m, 2H).

Ejemplo 312:
(S)-N-((1-fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



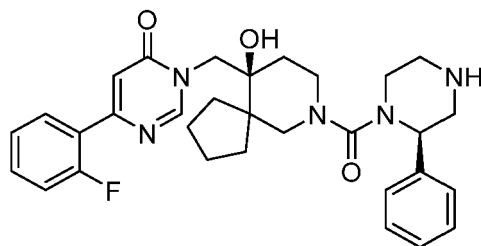
Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), clorhidrato de (1-fluorociclobutil)metanamina (5,2 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 3 días para dar el compuesto del título (9,9 mg, 83 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,28 min, m/z = 469 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,55 (dt, J = 11,8, 5,4 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 23,1, 5,9 Hz, 2H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,20-2,03 (m, 4H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 5H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 313:
(S)-N-(Ciclopropilmetil)-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida



Preparada de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (10 mg, 0,0249 mmol), 1-ciclopropil-N-metilmetanamina (3,2 mg, 0,0373 mmol) y DIPEA (13 μ l, 0,149 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 3 días para dar el compuesto del título (10,7 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,40 min, m/z = 451 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,60 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,19-0,09 (m, 2H).

Ejemplo 314:
6-(2-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1:
(R)-4-(((S)-10-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,026 mmol), ácido 2-fluorobencenoborónico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (8,0 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (12 mg, 73 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): T_R = 1,58 min, m/z = 646 $[M+H]^+$.

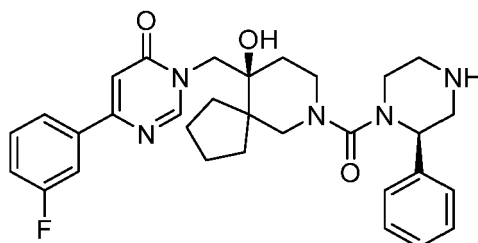
Etapas 2:
6-(2-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min

para dar el compuesto del título (9 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,89$ min, $m/z = 546$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,47 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,67-1,38 (m, 6H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,12-1,01 (m, 1H).

Ejemplo

315:

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



Etapas

1:

(R)-4-(((S)-10-((4-(3-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol), ácido 3-fluorobencenoborónico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (8,0 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (12 mg, 73 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,60$ min, $m/z = 646$ $[M+H]^+$.

Etapas

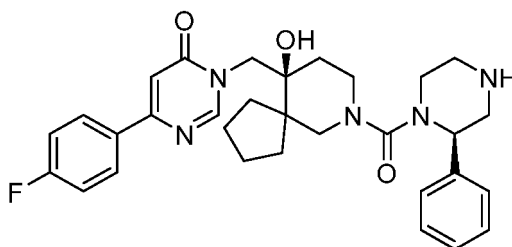
2:

6-(3-fluorofenil)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-((4-(3-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (12 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (9 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,91$ min, $m/z = 546$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,54 (c, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 5H), 2,88-2,80 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,67-1,36 (m, 6H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 1H), 1,11-0,99 (m, 1H).

Ejemplo

316:

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



Etapas

1:

(R)-4-(((S)-10-((4-(4-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol), ácido 4-fluorobencenoborónico (7,2 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (8,0 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (11 mg, 67 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,59$ min, $m/z = 590$ $[M+H]^+$.

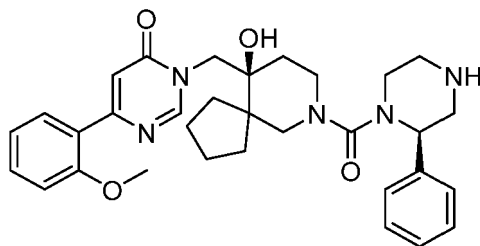
Etapas

2:

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

ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-((S)-10-((4-(4-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11 mg, 0,017 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (9 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,92$ min, $m/z = 546$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 8,19-8,12 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 6H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,31 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 1H).

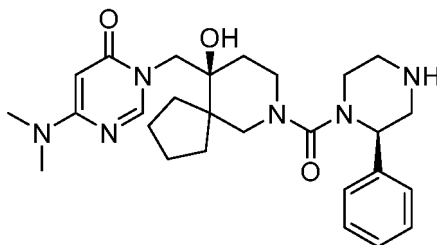
10 Ejemplo 317:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona



15 Etap 1:
(R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(2-metoxifenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol), ácido (2-metoxifenil)borónico (7,8 mg, 0,051 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ ·DCM (1,1 mg, 0,0013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (8,0 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) y agua (0,15 ml). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (14 mg, 83 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,59$ min, $m/z = 658$ $[M+H]^+$.

25 Etap 2:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoxifenil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-((S)-10-hidroxi-10-((4-(2-metoxifenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 0,021 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (10 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,88$ min, $m/z = 558$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 5H), 2,83-2,76 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,67-1,37 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

35 Ejemplo 318:
6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona



40 Etap 1:
(R)-4-((S)-10-((4-(dimetilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: Una solución de (R)-4-((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,0 mg, 0,026 mmol) y 2 M dimetilamina en THF (0,19 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) se calentó con irradiación con microondas a 100 °C durante 30 min. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (14 mg, 92 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,38$ min, $m/z = 595$ $[M+H]^+$.

Etapas

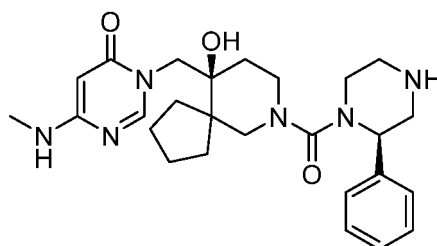
2:

6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-((4-(dimetilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 0,021 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a *ta* durante 30 min para dar el compuesto del título (11 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,75$ min, $m/z = 495$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,24-7,09 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,27-3,13 (m, 3H), 3,08-2,86 (m, 10H), 2,85-2,74 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 5H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 1H).

Ejemplo

319:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas

1:

(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una suspensión de (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol) y metilamina 2 M en THF (0,19 ml, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (0,45 ml) se calentó con irradiación con microondas a 100 °C durante 30 min. Se añadió más metilamina en THF (0,2 ml) y el calentamiento continuó durante 1 h. Se añadió más metilamina 2 M en THF (0,2 ml) y el calentamiento continuó durante 1 h más. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (11 mg, 74 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,28$ min, $m/z = 581$ $[M+H]^+$.

Etapas

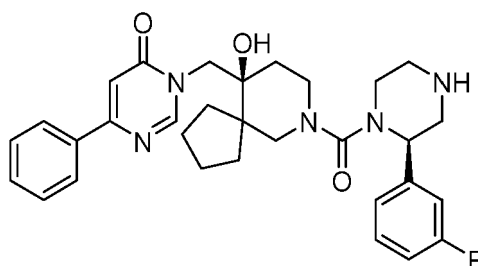
2:

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(metilamino)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11 mg, 0,019 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a *ta* durante 30 min para dar el compuesto del título (7 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,66$ min, $m/z = 481$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,28-3,13 (m, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,63-1,41 (m, 5H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 1H).

Ejemplo

320:

3-(((S)-7-((R)-2-(3-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1: (R)-3-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: 3-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g) [disponible en el mercado] se resolvió en los estereoisómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa usando una columna AD-H de Chiralpak (20 mm x 250 mm, 5 μ m) en condiciones de disolvente isocráticas: 90:5:5 de hexano/alcohol isopropílico/MeOH. El primer material en eluir proporcionó (S)-3-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

de *terc*-butilo (412 mg, 41 % de) en forma de un sólido de color blanco. Pureza quiral: $T_R = 10,14$ min, 100 % de ee. $[\alpha]_D^{20} = -35,7$ (c 0,5, MeOH). El segundo material en eluir proporcionó (*R*)-3-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (429 mg, 43 % de recuperación) en forma de un sólido de color blanco. Pureza quiral: $T_R = 11,64$ min, 99,7 % de ee. $[\alpha]_D^{20} = +32,0$ (c 0,5, MeOH). LCMS (Método C): $T_R = 0,99$ min, $m/z = 225$ [M-buteno+H]⁺.

Etapas

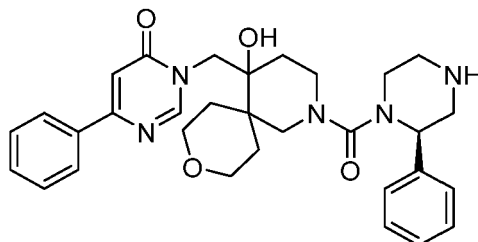
(*R*)-3-(3-fluorofenil)-4-((*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución de bis(triclorometil)carbonato (8 mg, 0,027 mmol) en DCM (1 ml) a -10 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (0,013 ml, 0,16 mmol) seguido de la adición gota a gota de (*R*)-3-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,054 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió más piridina (0,05 ml) y la reacción continuó durante 1 h. Se añadió más piridina (0,05 ml) y la reacción continuó durante 1 h más. Se añadió (*S*)-3-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (10 mg, 0,030 mmol) en DCM (1 ml) después seguido de DIPEA (0,026 ml, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 3 días. Los volátiles se evaporaron después y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-100 % de EtOAc en ciclohexano). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (14 mg, 74 %) en forma de un vidrio transparente. LCMS (Método B): $T_R = 1,57$ min, $m/z = 590$ [M-buteno+H]⁺.

Etapas

3:3-(((*S*)-7-((*R*)-2-(3-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (*R*)-3-(3-fluorofenil)-4-((*S*)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 mg, 0,022 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (6 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 0,89$ min, $m/z = 546$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,31 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,81-2,72 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,68-1,38 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 1H).

Ejemplo

3-((5-hidroxi-2-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona



Etapas 1: 5-oxo-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,98 g, 20,0 mmol) en tolueno (40 ml) en un RBF de 3 bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo en atmósfera de N₂ a ta se le añadió *terc*-butóxido de potasio (4,94 g, 44,0 mmol) en porciones. Después de agitar durante 1 h, se añadió bis(2-bromoetil)éter (2,51 ml, 20,0 mmol) gota a gota durante 5 min y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, se añadió 1:1 de NH₄Cl(ac) saturado/agua (40 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se pasaron a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-15 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (458 mg, 8,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,13$ min, $m/z = 214$ [M-buteno+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,82-3,65 (m, 6H), 3,57 (s, 2H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (dt, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,43 (m, 2H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 211,13, 154,71, 80,70, 63,96, 52,48 (a.), 48,00, 43,92 (a.), 38,13, 30,85, 28,52.

Etapas 2: 1,7-dioxa-11-azadiespiro[2.0.5⁴.4³]tridecan-11-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 98 mg, 2,45 mmol) a una suspensión con agitación de yoduro de trimetilsulfonio (500 mg, 2,45 mmol) en DMF (4 ml) a ta. Después de 1 h, se añadió una solución de 5-oxo-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 1,63 mmol) en DMF (4 ml) gota a gota. Después de 16 h, la reacción se diluyó con 1:1 de agua/NH₄Cl(ac) saturado (40 ml) y la mezcla se extrajo usando EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) antes de pasarlas a través de un separador de fases. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (355 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 1,18$ min, $m/z = 228$ [M-buteno+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,86-3,74 (m, 2H), 3,73-3,42 (m, 6H), 2,92 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,48 (s, 9H),

1,42-1,36 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 1H).

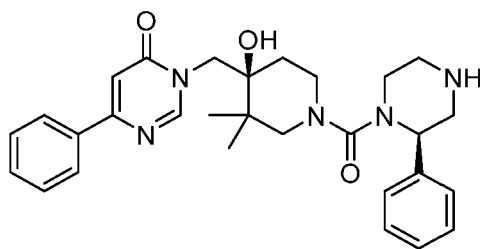
Etapla 3: 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (60,8 mg, 0,353 mmol), 1,7-dioxa-11-azadiespiro[2.0.5⁴.4³]tridecan-11-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,353 mmol) y carbonato de cesio (138 mg, 0,424 mmol) en DMF (1,8 ml) a 90 °C durante 15 h 40 min para dar el compuesto del título (124 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método A): $T_R = 1,34$ min, $m/z = 456$ [M+H]⁺.

Etapla 4: 3-((5-hidroxi-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: una solución de 5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 0,272 mmol) en TFA (1,35 ml) y DCM (2,7 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 28 g de Biotage, 0-100 % de DCM en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (72,9 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): $T_R = 0,49$ min, $m/z = 356$ [M+H]⁺.

Etapla 5: (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a una solución de trifosgeno (12,5 mg, 0,0422 mmol) en THF (0,85 ml) a 0 °C se le añadió piridina (34 µl, 0,422 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (33,2 mg, 0,127 mmol) en THF (0,85 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más antes de dejar que se calentara a ta. Después de 2 h, se añadieron 3-((5-hidroxi-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (30 mg, 0,0844 mmol) y DIPEA (44 µl, 0,253 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de añadir NaHCO_{3(ac)} saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (45 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (Método A): $T_R = 1,51$ min, $m/z = 644$ [M+H]⁺.

Etapla 6: 3-((5-hidroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: una solución de (3R)-4-(5-hidroxi-5-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,0699 mmol) en TFA (0,35 ml) y DCM (0,7 ml) se agitó a ta durante 20 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió NaHCO_{3(ac)} saturado (10 ml) antes de agitar la mezcla y las capas se separaron usando un separador de fases. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (32,8 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,78$ min, $m/z = 544$ [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,43 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,98 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,94 (s, 0,5H), 4,92 (s, 0,5H), 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 4,52 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 4,24 (dd, *J* = 7,2, 3,9 Hz, 0,5H), 4,20 (dd, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 0,5H), 3,75-3,34 (m, 9H (la señal se superpone con HDO)), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,99-2,74 (m, 5H), 1,84-1,69 (m, 1,5H), 1,61-1,51 (m, 0,5H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 0,5H), 0,89 (d, *J* = 13,4 Hz, 0,5H). NH no visible.

Ejemplo 322: 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

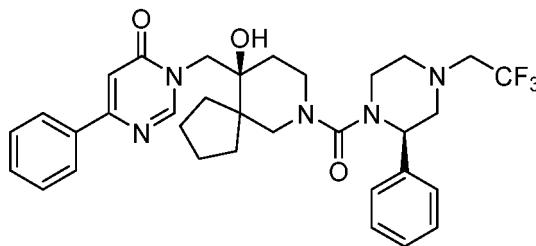


Etapla 1: (R)-4-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando (S)-3-(((4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (20 mg, 63,8 µmol), (R)-4-(clorocarbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (24,8 mg, 76,6 µmol), DIPEA (45 µl, 0,255 mmol) y DCM (2 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (15 mg, 39 %). LCMS (Método B): $T_R =$

1,49 min, m/z = 602 $[M+H]^+$; 546 $[M-\text{buteno}+H]^+$.

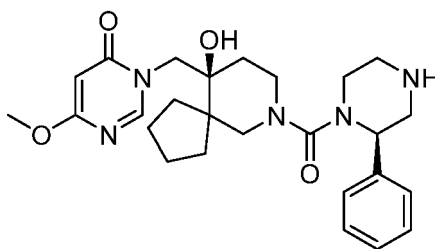
Etapla 2: 3-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando (R)-4-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-4-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 24,9 μmol), TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml), con agitación a ta durante 1,5 h para dar el compuesto del título (10,3 mg, 79 %). LCMS (Método B): T_R = 0,79 min, m/z = 502 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 3,10-2,87 (m, 7H), 2,82-2,73 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 14,1, 3,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). No se observó señal de NH.

Ejemplo 323:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



A un RBF de 5 ml secado en horno se le añadió 3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (9,5 mg, 0,018 mmol) y THF (0,5 ml). La solución se calentó a 70 °C antes de añadir fenilsilano (6,7 μl , 0,054 mmol) y después TFA (6,9 μl , 0,090 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, se añadieron más fenilsilano (6,7 μl , 0,054 mmol) y TFA (6,9 μl , 0,090 mmol). Después de 3 h más, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó usando $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado (x 2). La fase acuosa se extrajo usando EtOAc (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (separador de fases) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (4,7 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,53 min, m/z = 610 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,51-7,48 (m, 3H), 7,35-7,19 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 4H), 3,10-2,96 (m, 4H), 2,81 (dd, J = 11,8, 3,7 Hz, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,64-1,39 (m, 6H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,13-1,05 (m, 1H).

Ejemplo 324:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3H)-ona



Etapla 1:
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-metoxi-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: se añadió MeOH (0,5 ml) a hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 5,1 mg, 0,128 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 10 min antes de añadir (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol) en MeOH (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 6 h, la mezcla de reacción se inactivó usando AcOH y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (14 mg, 94 %) en forma de un vidrio transparente. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, m/z = 582 $[M+H]^+$.

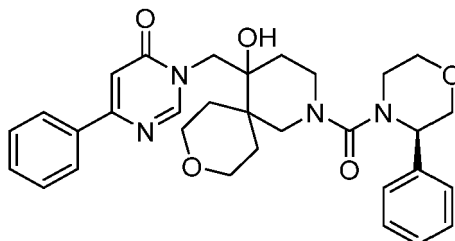
Etapla 2:
3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3H)-ona: preparada de acuerdo con el procedimiento general 3 usando

(*R*)-4-((*S*)-10-hidroxi-10-((4-metoxi-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (14 mg, 0,024 mmol), TFA (1,0 ml) y DCM (2,0 ml), con agitación a ta durante 30 min para dar el compuesto del título (8 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): T_R = 0,67 min, m/z = 482 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,23-7,16 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,09-2,88 (m, 5H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,66-1,41 (m, 5H), 1,41-1,20 (m, 3H), 1,20-1,12 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 1H).

Ejemplo

325:

3-((5-hidroxi-2-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona

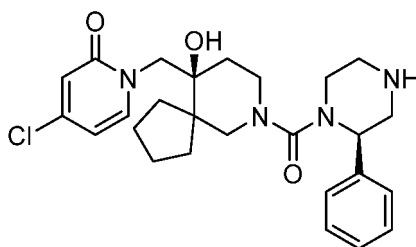


A una solución de trifosgeno (6,3 mg, 0,0211 mmol) en DCM (0,42 ml) a 0 °C se le añadió piridina (17 μ l, 0,211 mmol) y después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de (*R*)-3-fenilmorfolina (10,3 mg, 0,0633 mmol) en DCM (0,42 ml). Después de 1 h, la reacción se dejó calentar a ta antes de añadir 3-((5-hidroxi-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona (15 mg, 0,0422 mmol) y DIPEA (22 μ l, 0,127 mmol). La reacción se agitó a ta durante 21 h 20 min antes de añadir solución saturada de hidrogenocarbonato sódico ($_{ac}$) (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida tres veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc; seguido de 0-8 % de MeOH en DCM; seguido de cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (6,3 mg, 27 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 1,15 min, m/z = 545 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (s, 1H), 8,19-7,97 (m, 2H), 7,67-7,39 (m, 3H), 7,46-7,05 (m, 5H), 6,99 (s, 0,5H), 6,97 (s, 0,5H), 4,95 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,58 (d, J = 13,7 Hz, 0,5H), 4,55 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,35 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz, 0,5H), 4,31 (dd, J = 6,6, 3,9 Hz, 0,5H), 3,89-3,29 (m, 13H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 1,5H), 1,65-1,57 (m, 0,5H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,08 (d, J = 12,9 Hz, 0,5H), 0,98 (d, J = 12,3 Hz, 0,5H).

Ejemplo

326:

4-cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona



Etapla 1: clorhidrato de (*S*)-4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona: A una solución de (*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,252 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,26 ml, 5,04 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 17 h antes de concentrar la suspensión resultante a presión reducida para dar el compuesto del título (84 mg, cuantitativo) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. Este material se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (Método A): T_R = 0,35 min, m/z = 297, 299 $[M-Cl]^+$.

Etapla

2:

(*R*)-4-((*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: a una solución de trifosgeno (37,4 mg, 0,126 mmol) en DCM (2,5 ml) a 0 °C se le añadió piridina (0,102 ml, 1,26 mmol). Después de 20 min, se añadió una solución de (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (99,2 mg, 0,378 mmol) en DCM (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más antes de dejar que se enfriara a ta. Después de 3 h, la mezcla de reacción se transfirió mediante una jeringa a un matraz que contenía clorhidrato de (*S*)-4-cloro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona (84 mg, 0,252 mmol) antes de añadir DIPEA (0,132 ml, 0,756 mmol). Después de agitar a ta durante 4 días, la reacción no se había convertido por completo, por lo que a una solución de trifosgeno (18,7 mg, 0,063 mmol) en DCM (1,25 ml) a 0 °C en un matraz

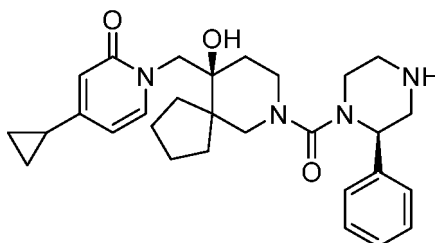
separado se le añadió piridina (51 μ l, 0,630 mmol). Después de 20 min, se añadió una solución de (*R*)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (49,6 mg, 0,189 mmol) en DCM (1,25 ml) a la nueva reacción y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más antes de dejar que se calentara a ta. Después de agitar a ta durante 3 h, la solución resultante se añadió a la primera reacción. Después de 16 h más, se añadió NaHCO_3 (ac) saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; seguido de 0 %; después 25 %; después 50 % de EtOAc en ciclohexano (isocrático)) para dar el compuesto del título (133 mg, 90 %) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS (Método A): T_R = 1,62 min, m/z = 585, 587 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa

3: 4-cloro-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona: a una solución de (*R*)-4-(((*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,0171 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,25 ml, 1 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 18 h antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de HCl se le añadió DCM (10 ml) e hidrogenocarbonato sódico (ac) saturado (2 ml). La mezcla se agitó y las fases se separaron usando un separador de fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 10 ml) usando el separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dos veces (0-20 % de MeOH en DCM; seguido de cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (6,4 mg, 73 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,66 min, m/z = 485, 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 1,83 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,14 (dt, J = 14,0, 4,7 Hz, 1H), 1,04 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H). NH no visible.

Ejemplo

327: 4-ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona



Etapa

1: (*R*)-4-(((*S*)-10-((4-ciclopropil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (*R*)-4-(((*S*)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,0342 mmol), éster MIDA del ácido ciclopropilborónico (13,5 mg, 0,0684 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (3,8 mg, 10,3 μ mol) y acetato de paladio (II) (1,2 mg, 5,13 μ mol) en tolueno (0,3 ml) y agua (0,06 ml), calentando a 100 °C (baño de aceite) durante 17 h 35 min para dar el compuesto del título (18,6 mg, 92 %) en forma de un cristal incoloro. LCMS (Método A): T_R = 1,47 min, m/z = 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

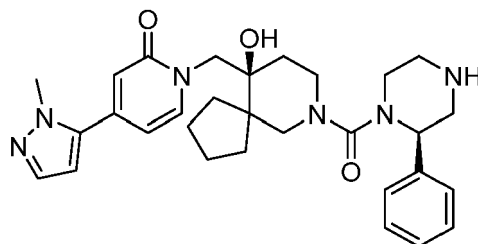
Etapa

2: 4-ciclopropil-1-(((*S*)-10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona: una solución de (*R*)-4-(((*S*)-10-((4-ciclopropil-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18,6 mg, 0,0315 mmol) en TFA (0,15 ml) y DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA se le añadió DCM (10 ml) y NaHCO_3 (ac) saturado (5 ml) y la mezcla se agitó. Las fases se separaron usando un separador de fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 10 ml) usando el separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (15,2 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,70 min, m/z = 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,87-2,78 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,13-0,96 (m, 4H), 0,78-0,73 (m, 2H). NH no visible.

Ejemplo

328:

1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



5

Etapas

1:

(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,0342 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,2 mg, 0,0684 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,5 mg, 1,71 μmol) y carbonato sódico (10,9 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 ml) y agua (0,1 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (19,2 mg, 89 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método B): T_R = 1,35 min, m/z = 631 [M+H]⁺.

15

Etapas

2:

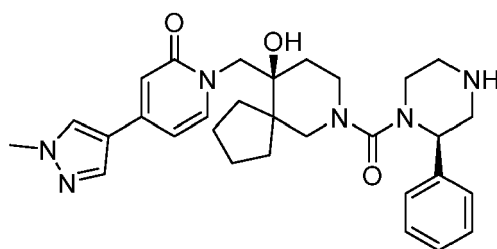
1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2(1H)-ona: una solución de (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,2 mg, 0,0304 mmol) en TFA (0,15 ml) y DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (14,4 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 0,62 min, m/z = 531 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,59 (dt, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,27 (s a, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 6H), 1,34-1,28 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 13,8, 7,3 Hz, 1H).

30

Ejemplo

329:

1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona



35

Etapas

1:

(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 5 usando (R)-4-(((S)-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,0342 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14,2 mg, 0,0684 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,5 mg, 1,71 μmol) y carbonato sódico (10,9 mg, 0,103 mmol) en 1,4-dioxano (0,3 ml) y agua (0,1 ml) con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min para dar el compuesto del título (20,3 mg, 94 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método B): T_R = 1,32 min, m/z = 631 [M+H]⁺.

45

Etapas

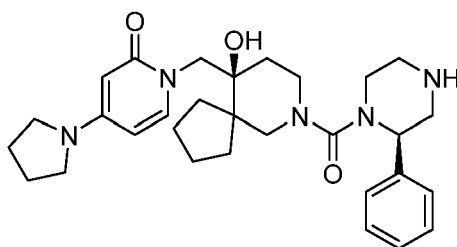
2:

1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona: una solución de (R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,3 mg, 0,0322 mmol) en TFA (0,15 ml) y DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante

50

10 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (15 mg, 86 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 0,59$ min, $m/z = 531$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 6H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 1,06 (dt, $J = 13,7, 6,8$ Hz, 1H).

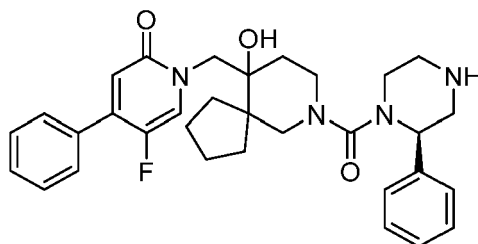
Ejemplo 330:
1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas 1:
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)piridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: una solución de
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,0342 mmol) y pirrolidina (28 μ l, 0,342 mmol) en 1,4-dioxano (0,34 ml) se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min antes de añadir pirrolidina (28 μ l, 0,342 mmol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (19,6 mg, 92 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método B): $T_R = 1,43$ min, $m/z = 620$ $[M+H]^+$.

Etapas 2:
1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1H)-ona: una solución de
(R)-4-(((S)-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-(pirrolidin-1-il)piridin-1(2H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (19,6 mg, 0,0316 mmol) en TFA (0,15 ml) y DCM (0,3 ml) se agitó a ta durante 10 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (14 mg, 84 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método A): $T_R = 0,69$ min, $m/z = 520$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,86 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,28-3,09 (m, 6H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,28 (s a, 1H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,13-1,00 (m, 2H).

Ejemplo 331:
5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona



Etapas 1: 2-cloro-5-fluoro-4-fenilpiridina: preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1,03 g, 4,00 mmol), ácido fenilborónico (512 mg, 4,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂-DCM (169 mg, 0,200 mmol) y carbonato sódico (848 mg, 8,00 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml), en agitación a 80 °C durante 16 h 40 min usando cromatografía ultrarrápida dos veces (0 %, después 5 % de EtOAc en ciclohexano;

seguido de 0-100 % de DCM en ciclohexano) para dar el compuesto del título (725 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (Método A): $T_R = 1,64$ min, $m/z = 208, 210$ $[M+H]^+$.

Etapa 2: 5-fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-fenilpiridina (100 mg, 0,482 mmol) y acetato sódico (198 mg, 2,41 mmol) en ácido acético (1,6 ml) en un tubo cerrado herméticamente con tapón de rosca se agitó a 140 °C durante 2 h. Se añadió agua (0,8 ml) y la reacción se agitó a 140 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de microondas de 2-5 ml y se calentó con irradiación con microondas a 160 °C durante 16 h. La reacción se calentó con irradiación con microondas a 180 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 200 °C durante 20 h. Después de reposar durante 20 min, el producto volvió a precipitar y se añadió agua (2 ml). Después de agitar durante 30 min, el producto se aisló por filtración. El producto se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (71 mg, 77 %) en forma de un sólido cristalino incoloro. LCMS (Método B): $T_R = 0,85$ min, $m/z = 190$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 11,29 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 6,55 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H).

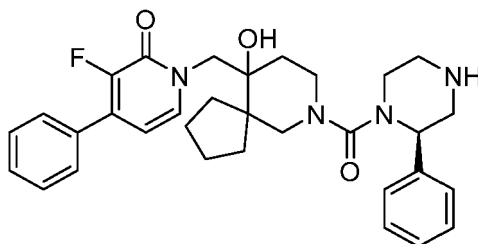
Etapa 3: 10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 5-fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (66,8 mg, 0,353 mmol), el epóxido 2 (113 mg, 0,424 mmol) y carbonato de cesio (126 mg, 0,388 mmol) en DMF (1,8 ml) a 90 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (63 mg, 39 %) en forma de un cristal incoloro. LCMS (Método B): $T_R = 1,51$ min, $m/z = 401$ $[M-butenol+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 1,90 (dt, $J = 13,4, 6,9$ Hz, 1H), 1,71-1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 15,4$ Hz, 2H).

Etapa 4: 5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de 10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (92 mg, 0,202 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (2 ml) se agitó a ta durante 25 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/ NH_3 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (41,2 mg, 57 %) en forma de un sólido de color beis. LCMS (Método B): $T_R = 0,74$ min, $m/z = 357$ $[M+H]^+$.

Etapa 5:
(3R)-4-(10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: a una solución de trifosgeno (6,2 mg, 0,0209 mmol) en THF (0,42 ml) a 0 °C se le añadió piridina (17 μ l, 0,210 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (16,6 mg, 0,0633 mmol) en THF (0,42 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más antes de dejar que se calentara a ta. Después de agitar durante 4 h, se añadieron 5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (8 mg, 0,0224 mmol) y DIPEA (37 μ l, 0,211 mmol). La reacción se agitó a ta durante 17 h antes de añadir solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (ac) (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-10 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (13,4 mg, 92 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método A): $T_R = 1,77$ min, $m/z = 645$ $[M+H]^+$.

Etapa 6:
5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de (3R)-4-(10-((5-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (13,4 mg, 0,0208 mmol) en TFA (0,1 ml) y DCM (0,2 ml) se agitó a ta durante 30 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (10,4 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,91$ min, $m/z = 545$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,96 (s, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 0,5H), 6,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 0,5H), 4,91 (s, 0,5H), 4,90 (s, 0,5H), 4,58 (d, $J = 13,4$ Hz, 0,5H), 4,52 (d, $J = 13,5$ Hz, 0,5H), 4,31 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 4,28 (t, $J = 5,2$ Hz, 0,5H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,38-2,98 (m, 4H (señales de superposición con HDO)), 2,97-2,86 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,65-1,40 (m, 6H), 1,34-1,19 (m, 2H), 1,14-1,04 (m, 1H). NH no visible.

Ejemplo 332:
3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1 H)-ona



Etapa 1: 2-cloro-3-fluoro-4-fenilpiridina: preparada de acuerdo con el procedimiento general 5 usando 2-cloro-3-fluoro-4-yodopiridina (980 mg, 3,80 mmol), ácido fenilborónico (487 mg, 3,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (161 mg, 0,190 mmol) y carbonato sódico (806 mg, 7,61 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml), en agitación a 80 °C durante 19 h 30 min y se usó cromatografía ultrarrápida (0-100 % de DCM en ciclohexano) para dar el compuesto del título (722 mg, 91 %) en forma de un sólido cristalino de color beis. LCMS (Método A): T_R = 1,59 min, m/z = 208, 210 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una suspensión de 2-cloro-3-fluoro-4-fenilpiridina (100 mg, 0,482 mmol) en ácido acético (1,2 ml) y agua (1,2 ml) se calentó con irradiación con microondas a 220 °C durante 1 h. A la suspensión resultante se le añadió agua (5 ml) y el producto se aisló por filtración. El producto se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (79,3 mg, 87 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS (Método A): T_R = 0,80 min, m/z = 190 [M+H]⁺.

Etapa 3: 10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 2 usando 3-fluoro-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (79,3 mg, 0,419 mmol), el epóxido 2 (134 mg, 0,503 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0,461 mmol) en DMF (2,1 ml) a 90 °C durante 16 h 35 min para dar el compuesto del título (183,6 mg, 95 %) en forma de una espuma de color beis claro. LCMS (Método A): T_R = 1,67 min, m/z = 457 [M+H]⁺.

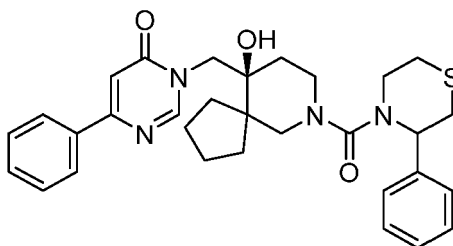
Etapa 4: 3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: Una solución de 10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxilato de terc-butilo (183,6 mg, 0,402 mmol) en TFA (2 ml) y DCM (4 ml) se agitó a ta durante 15 min antes de cargar la mezcla de reacción sobre un cartucho SCX-2 de 2 g que se había equilibrado previamente con 1:1 de DCM/MeOH. El cartucho se lavó con 1:1 de DCM/MeOH (60 ml) antes de eluir el producto con 1:1 de DCM/NH₃ 7 M en MeOH (30 ml). Los eluyentes básicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (133,5 mg, 93 %) en forma de un sólido de color beis. LCMS (Método A): T_R = 0,63 min, m/z = 357 [M+H]⁺.

Etapa 5: (3R)-4-(10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de trifosgeno (6,2 mg, 0,0210 mmol) en MeCN (0,42 ml) a 0 °C se le añadió piridina (17 µl, 0,210 mmol). Después de 30 min, se añadió una solución de (R)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (16,6 mg, 0,0631 mmol) en MeCN (0,42 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min más antes de dejar que se calentara a ta. Después de agitar durante 4 h, se añadieron 3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,0421 mmol) y DIPEA (37 µl, 0,210 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h antes de añadir NaHCO₃(ac.) saturado (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) usando un separador de fases. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (22,9 mg, 84 %) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS (Método A): T_R = 1,77 min, m/z = 645 [M+H]⁺.

Etapa 6: 3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona: una solución de (3R)-4-(10-((3-fluoro-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (22,9 mg, 0,0355 mmol) en TFA (0,18 ml) y DCM (0,36 ml) se agitó a ta durante 35 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (17,4 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de liofilización. LCMS (Método B): T_R = 0,90, 0,91 min (2 diaestereoisómeros), m/z = 545 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,65-7,46 (m, 5H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,41 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 0,5H), 4,75 (s, 0,5H), 4,66 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,61 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,27 (t, J = 5,3 Hz, 0,5H), 3,70 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,66 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,39-2,55 (m, 9H (señales de superposición con HDO)), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,66-1,39 (m, 6H), 1,36-1,19 (m, 2H), 1,16-1,03 (m, 1H). NH no visible.

Ejemplo

333:

(S)-3-(((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

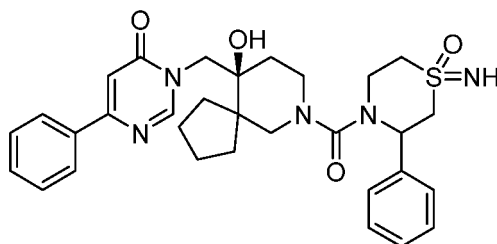
5

Una mezcla de cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (24 mg, 0,060 mmol), 2-feniltiomorfolina (32 mg, 0,180 mmol) y DIPEA (31 μ l, 0,180 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta. Después de 48 h, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (17 mg, 52 %) en forma de un cristal transparente. LCMS (Método A): T_R = 1,58 min, m/z = 545 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,89-4,77 (m, 2H), 4,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 3,27-2,92 (m, 6H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,63-1,24 (m, 9H), 1,15-1,07 (m, 1H).

10

Ejemplo

334:

3-(((10S)-10-hidroxi-7-(1-imino-1-oxido-3-fenil-1 λ^6 -tiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

20

A una mezcla de (S)-3-(((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (5 mg, 0,0092 mmol) y carbamato de amonio (1,4 mg, 0,018 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (7,4 mg, 0,029 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz abierto durante 2 h. Se añadieron más carbamato de amonio (6 equiv.) y (diacetoxiyodo)benceno (7,5 equiv.) y la reacción continuó durante 2 h más. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (5 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método A): T_R = 1,1 min, m/z = 576 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,39-7,16 (m, 5H), 6,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,65-4,46 (m, 2H), 3,82-3,38 (m, 6H), 3,24-3,01 (m, 4H), 1,92-1,66 (m, 2H), 1,64-1,24 (m, 7H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,07-0,82 (m, 2H).

25

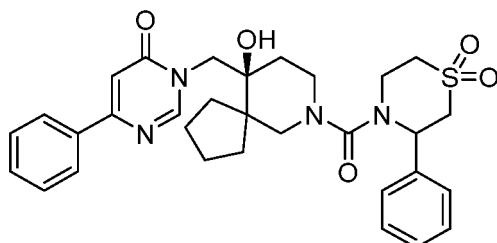
30

Ejemplo

335:

(S)-3-(((7-(1,1-dióxido-3-feniltiomoroholine-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

35



Se

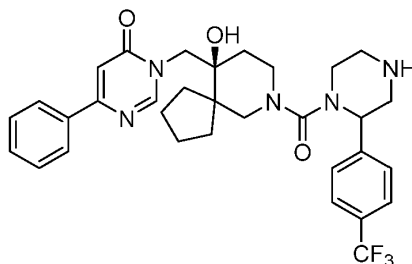
disolvió

40

(S)-3-(((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (9 mg, 0,017 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió mCPBA (<77 % puro) (9 mg, 0,036 mmol) a la solución con agitación a ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna de sílice y se purificó por cromatografía

ultrarrápida (20-100 % de EtOAc en ciclohexano) para dar el compuesto del título (6 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 1,24$ min, $m/z = 577$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (ddd, $J = 24,3, 9,2, 3,8$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 38,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,63-3,35 (m, 5H), 3,27-3,04 (m, 4H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,63-1,27 (m, 6H), 1,23-1,14 (m, 1H), 1,09-0,87 (m, 2H).

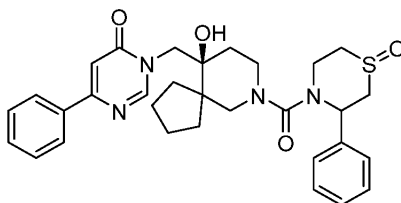
Ejemplo 336:
3-(((10S)-10-hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1:
4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: preparado de acuerdo con el procedimiento general 9 usando cloruro de (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonilo (7,3 mg, 0,0180 mmol), 3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,9 mg, 0,0271 mmol) y DIPEA (9,5 μ l, 0,0541 mmol) en DMF (0,5 ml) durante 40 h para dar el compuesto del título (3,2 mg, 25 %) en forma de una película incolora. LCMS (Método A): $T_R = 1,84$ min, $m/z = 696$ $[M+H]^+$.

Etapas 2:
3-(((10S)-10-hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona: Una solución de 4-((S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,2 mg, 0,00460 mmol) en TFA (0,25 ml) y DCM (0,5 ml) se agitó durante 10 min antes de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. A la sal de TFA, se le añadió DCM (1 ml) y trietilamina (1 ml) y la solución resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (cartucho KP-NH de 11 g de Biotage, 0-100 % de EtOAc en ciclohexano, después 0-20 % de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del título (2,6 mg, 91 %) en forma de un sólido incoloro después de liofilización. LCMS (Método B): $T_R = 0,97, 0,98$ min (2 diaestereoisómeros), $m/z = 596$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,58-7,32 (m, 5H), 6,98 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,5H), 4,83 (s, 0,5H), 4,82 (s, 0,5H), 4,59 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,5H), 4,56 (d, $J = 14,9$ Hz, 0,5H), 4,35 (dd, $J = 6,2, 4,1$ Hz, 0,5H), 4,32 (dd, $J = 6,5, 4,0$ Hz, 0,5H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,38-2,99 (m, 4H (señales de superposición con HDO)), 2,97-2,83 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,65-1,37 (m, 6H), 1,29-1,17 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 1H). NH no visible.

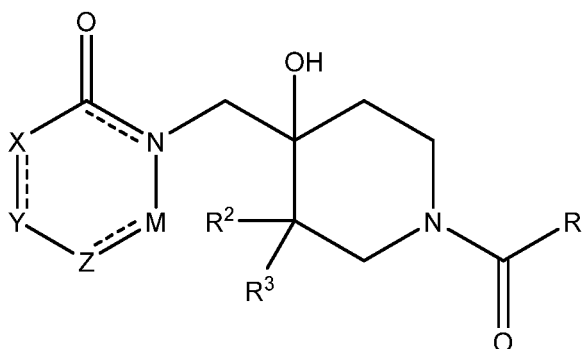
Ejemplo 337:
3-(((10S)-10-hidroxi-7-(1-oxido-3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona



Se disolvió (S)-3-(((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona (9,0 mg, 0,016 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió mCPBA (<77 % puro) (4,1 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida (20-100 % de EtOAc en ciclohexano; después 0-20 % de MeOH en EtOAc) y se liofiliza para dar el compuesto del título (3 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (Método B): $T_R = 1,12$ min, $m/z = 561$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 21,7, 13,6$ Hz, 1H), 3,74-3,54 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 5H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,65-1,27 (m, 6H), 1,16-0,93 (m, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es NR^aR^b o $NR^aCH_2R^b$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, CF_3 , ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirazol, imidazol, furano, benzodioxol, oxadiazol opcionalmente sustituido, tiazol y tiofeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halo, metilo, ciclopropilo y CN, opcionalmente en donde R^1 es $NR^aCH_2R^b$ y el grupo metileno está sustituido con CF_3 ;

o
en donde R^1 es NR^aR^b y R^a y R^b juntos forman un heterociclo C3-C9 opcionalmente sustituido junto con el N al cual están unidos;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, y alquilo C1-C6, o juntos forman un cicloalquilo C3-C6 o heterocicloalquilo C3-C6 con el carbono al cual están unidos;

X es CR^{4a} ,

en donde R^{4a} se selecciona entre H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido y halo;

Y es CR^5 ,

en donde R^5 se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8 opcionalmente sustituido, arilalquilo C6-C9 opcionalmente sustituido, heteroarilo C3-C8 opcionalmente sustituido, CH_2OH , $NR'R''$, $NS(O)R'R''$, SO_2R' , $C(O)R'$, COR' , $C(O)OR'$, $C(O)NR'R''$, OR' , en donde R' y R'' se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9 y heteroarilo C3-C8;

Z es N o CR^7 ,

en donde R^7 se selecciona entre H, halo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo C5-C8, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C8, CN, $C(O)OR^c$, $CONR^cR^d$, NR^cR^d , $NS(O)R^cR^d$, $S(O)(R^c)NR^d$, SOR^c , SO_2R^c y SR^c , en donde R^c y R^d son independientemente H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo C5-C6, arilalquilo C6-C9, heteroarilo C3-C6, CN, $COOH$ o $COCH_3$ o R^c y R^d juntos forman un heterociclo C3-C7 opcionalmente sustituido junto con el heteroátomo al cual están unidos;

M es CH o $C-CH_3$;

y

el anillo que incluye X, Y y Z es aromático;

o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^1 es NR^aR^b y R^a y R^b forman un heterociclo opcionalmente sustituido junto con el N al cual están unidos, en donde cada uno del uno o más sustituyentes opcionales del heterociclo se selecciona independientemente entre alquilo C1-C4, halo, CF_3 , hidroxilo, NH_2 , NO_2 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , fenilo, bencilo y oxo.

3. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^1 es NR^aR^b y R^a y R^b forman un heterociclo junto con el N al cual están unidos, en donde el heterociclo se selecciona entre pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolino, piperazinilo y tiomorfolino, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CH_2CF_3 , oxo, tiofeno y fenilo opcionalmente sustituido con F o CF_3 .

4. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 3, en donde R^a y R^b junto con el N al cual están unidos forman un grupo morfolino o un

grupo piperazinilo, en donde el grupo morfolino o grupo piperazinilo está sustituido con fenilo o fluorofenilo.

5. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^1 es $NR^aCH_2R^b$, en donde R^a es H o metilo y R^b se selecciona entre ciclobutilo opcionalmente sustituido con F, ciclohexilo, fenilo opcionalmente sustituido con F, furano y tiofeno, opcionalmente en donde el grupo metileno está sustituido con CF_3 .
6. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 5, en donde R^b es fenilo o fenilo sustituido con fluoro.
7. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H, metilo y etilo, o juntos forman ciclopropilo opcionalmente sustituido, ciclobutilo opcionalmente sustituido, ciclopentilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, pirrolidina opcionalmente sustituida, tetrahidropirano opcionalmente sustituido o tetrahidrofurano opcionalmente sustituido junto con el carbono al cual están unidos.
8. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H y metilo.
9. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^2 y R^3 juntos forman ciclohexilo, ciclopentilo o ciclobutilo junto con el carbono al que están unidos, preferentemente ciclopentilo.
10. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^{4a} es H, R^5 es Cl o fenilo opcionalmente sustituido con flúor y Z es N o CR^7 .
11. El compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde Z es N o CR^7 , donde R^7 es H.
12. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 seleccionado entre:
 - N*-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-*N*-metilpiperidin-1-carboxamida
 - N*-(ciclohexilmetil)-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - 10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N,N*-dimetil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - 1-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-*N,N*-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida
 - N*-ciclohexil-10-((5-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metiltio)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfinil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(metilsulfonil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - 1-((10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-(*S*-metilsulfonimidoil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - 5-((dimetil(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)amino)-1-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona
 - N*-bencil-10-hidroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-8-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-8-hidroxi-5-azaespiro[2.5]octan-5-carboxamida
 - N*-bencil-4-((4-(2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-4-hidroxi-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxamida
 - 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-2-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-((4-cloro-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - 10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-3-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 - N*-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(piridin-4-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

- N*-bencil-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
N-bencil-10-hidroxi-10-((4-morfolin-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
N-bencil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 5 *N*-bencil-10-hidroxi-10-((4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 3-((10-hidroxi-7-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((10-hidroxi-7-((*R*)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((10-hidroxi-7-(2-isopropilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 10 3-((7-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((S)-2-fenilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 15 (S)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 (S)-*N*-(4-cianobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 (S)-*N*-(3-fluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 (S)-*N*-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 20 (S)-*N*-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 (S)-*N*-(furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 6-cloro-3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
 (S)-3-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)azetidín-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 25 6-ciclopropil-3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 30 3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 35 6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-hidroxi-7-((*R*)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((10S)-10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-(((S)-7-((*R*)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 40 3-((7-(3-(ciclopropilmetil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((7-(3-ciclobutilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((10-hidroxi-7-(3-(metoximetil)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
N-(furan-3-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 45 3-((10-hidroxi-7-(2-metilpirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
N-ciclobutil-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
 3-((10-hidroxi-7-(3-(tiofen-2-il)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((10-hidroxi-7-(6-oxa-1-azaespiro[3.4]octan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 50 3-((7-(3-ciclopropilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 10-hidroxi-*N*-(isotiazol-5-ilmetil)-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
N-(3-fluorociclobutil)metil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 55 3-((7-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((7-(4-(difluorometil)piperidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
N-(furan-2-ilmetil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 60 3-((7-(2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptan-5-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-(piridin-3-ilmetil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 65 3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
 3-((7-(3-(1*H*-pirro-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
N-(1-ciclopropiletil)-10-hidroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

mida

3-((7-(3-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-4-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(5-azaespiro[2.5]octan-5-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

N-(3-cianobencil)-10-hidroxi-N-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

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

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

N-(2-fluorobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-(1-(furan-3-il)etil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

10-hidroxi-N-((1-metilciclopropil)metil)-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-(3-cianobencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-(4-(cianometil)bencil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-((5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

N-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metil)-10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida

3-((10-hidroxi-7-(4-oxa-1-azaespiro[5.5]undecan-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((7-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(3-(trifluorometil)morfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

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

3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(isoxazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

(2S)-1-(10-hidroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6H)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carbonil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida

3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(tiofen-2-ilmetil)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((7-((S)-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-((S)-2-(4-isopropiloxazol-2-il)pirrolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(2-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(2-(3-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(2-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-((10-hidroxi-7-(2-(piridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

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

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

3-((10-hidroxi-7-(2-(metoximetil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

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

2-((10-hidroxi-7-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-5-fenilpiridazin-3(2H)-ona

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-4-metil-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

6-cloro-3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona

1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-N,N-dimetil-6-oxo-4-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona

3-(((S)-7-((R)-3-(4-fluorofenil)morfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-(((S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4(3H)-ona

3-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4(3*H*)-ona
6-ciclopropil-3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 5 3-(((S)-7-((R)-3-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)morfolin-4-carbonil)-10-idroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
(S)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-*N*-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(R)-3-((4-idroxi-1-(3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 10 3-((5-idroxi-2-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
(R)-3-((4-idroxi-1-(2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-((5-idroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
(S)-3-((10-idroxi-7-(2-fenilpirazolidin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 15 (S)-*N*-(2,3-difluorobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(S)-*N*-(2,6-difluorobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(S)-*N*-(2,4-difluorobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 20 (S)-*N*-(3,4-difluorobencil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
3-((9-idroxi-6-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-((9-idroxi-6-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-6-azaespiro[3.5]nonan-9-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 25 (S)-*N*-((3,3-difluorociclobutil)metil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(S)-*N*-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(S)-10-idroxi-10-((2-oxo-4-fenilpiridin-1(2*H*)-il)metil)-*N*-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 30 3-(((S)-4-idroxi-3,3-dimetil-1-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
(S)-*N*-((1-fluorociclopropil)metil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
(S)-*N*-((1-fluorociclobutil)metil)-10-idroxi-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
- 35 (S)-*N*-(ciclopropilmetil)-10-idroxi-*N*-metil-10-((6-oxo-4-fenilpirimidin-1(6*H*)-il)metil)-7-azaespiro[4.5]decan-7-carboxamida
6-(2-fluorofenil)-3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 40 6-(3-fluorofenil)-3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
6-(4-fluorofenil)-3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(2-metoksi-fenil)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 45 6-(dimetilamino)-3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona
3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona
- 50 3-(((S)-7-((R)-2-(3-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)-10-idroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-((5-idroxi-2-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
- 55 3-(((S)-4-idroxi-3,3-dimetil-1-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
3-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-metoxipirimidin-4(3*H*)-ona
- 60 3-((5-idroxi-2-((R)-3-fenilmorfolin-4-carbonil)-9-oxa-2-azaespiro[5.5]undecan-5-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3*H*)-ona
4-cloro-1-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona
4-ciclopropil-1-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona
- 65 1-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2(1*H*)-ona
1-(((S)-10-idroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1*H*)-ona

1-(((S)-10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-(pirrolidin-1-il)piridin-2(1H)-ona

5-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

3-fluoro-1-((10-hidroxi-7-((R)-2-fenilpiperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-4-fenilpiridin-2(1H)-ona

(S)-3-((10-hidroxi-7-(3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-(((10S)-10-hidroxi-7-(1-imino-1-oxido-3-fenil-1λ⁶-tiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

(S)-3-((7-(1,1-dióxido-3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-10-hidroxi-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona

3-(((10S)-10-hidroxi-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona y

3-(((10S)-10-hidroxi-7-(1-oxido-3-feniltiomorfolin-4-carbonil)-7-azaespiro[4.5]decan-10-il)metil)-6-fenilpirimidin-4(3H)-ona,

o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en terapia.

15. Un compuesto, un estereoisómero, tautómero, hidrato, derivado *N*-óxido o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular.