Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 72412 0000 0000	2016-03-22 15:01:38	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 493
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	27966	$ 64000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA

2	**Datos del Solicitante**			
	Nombre:	KAROS PHARMACEUTICALS, INC.	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
	Dirección:	5 Science Park, Suite 2, New Haven, Connecticut 06511, Estados Unidos de América.	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CONNECTICUT - NEW HAVEN
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 4095467-			

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	KAROS PHARMACEUTICALS, INC.	NN	4095467

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Stéphane DE LOMBAERT	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	17 Hunting Ridge Farms Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América.	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CONNECTICUT - BRANFORD

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1. DE LOMBAERT Stéphane	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. GOLDBERG Daniel R.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. BRAMELD Kenneth	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. SJOGREN Eric Brian	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. SCRIBNER Andrew	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	**Datos Inventor(es)**

País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CONNECTICUT	BRANFORD	17 Hunting Ridge Farms Road, Branford, Connecticut 06405, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CONNECTICUT	FAIRFIELD	31 Highland Avenue, Redding, Connecticut 06896, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	MENLO PARK	345 Camino Al Lago, Menlo Park, California 94027, Estados Unidos de América.
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	MOUNTAIN VIEW	442 Dell Avenue, Mountain View, California 94043, Estados Unidos de América.
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NORTH CAROLINA	DURHAM	4205 Ellisfield Drive, Durham, North Carolina 27705, Estados Unidos de América.

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**			
	Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	**Dirección Electrónica:**	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
	Dirección:	Calle 72 No 5-83, piso 5	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
	Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 53215-			

Presentación de Poder	
Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/US2014/054202	**Fecha Solicitud:**	05/09/2014
Número Publicacion:	WO 2015/035113 A1	**Fecha Publicacion:**	12/03/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/874,545	06/09/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/899,943	05/11/2013
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	62/004,385	29/05/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	137	**Pago Reivindicaciones:**	No	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos espirocíclicos que son inhibidores de triptófano hidroxilasa (TPH), particularmente la isoforma 1 (TPH1), que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con serotonina periférica, incluso, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, inflamatorias, metabólicas y de baja masa ósea, así como síndrome de serotonina y cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que modula las funciones centrales y periféricas mediante la acción sobre las neuronas, el músculo liso y otros tipos de células. 5-HT está implicada en el control y modulación de múltiples procesos fisiológicos y psicológicos. En el sistema nervioso central (CNS), 5-HT regula el estado de ánimo, el apetito y otras funciones de comportamiento. En el sistema GI, 5-HT desempeña un rol procinético general y es un mediador importante de sensación (p. ej., náuseas y saciedad) entre el tracto GI y el cerebro. Se ha informado que la desregulación del sistema de señalización de 5-HT ha estado involucrada en la etiología de diversas afecciones (véase, por ejemplo: Mawe, G. M. y Hoffman, J. M. Serotonin Signalling In The Gut-functions, Dysfunctions And Therapeutic Targets. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* **10**, 473–486 (2013); Gershon, M. D. 5-hydroxytryptamine (serotonin) In The Gastrointestinal Tract. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* **20**, 14–21 (2013); Lesurtel, M., Soll, C., Graf, R. y Clavien, P.-A. Role of Serotonin In The Hepato-gastrointestinal Tract: An Old Molecule For New Perspectives. *Cellular And Molecular Life Sciences : CMLS* **65**, 940–52 (2008)). Estos incluyen osteoporosis (p. ej. Kode, A. et al. FOXO1 Orchestrates The Bone-suppressing Function Of Gut-derived Serotonin. *The Journal of Clinical Investigation* **122**, 3490–503 (2012); Yadav, V. K. et al. Pharmacological Inhibition Of Gut-derived Serotonin Synthesis Is A Potential Bone Anabolic Treatment For Osteoporosis. *Nature Medicine* **16**, 308–12 (2010); Yadav, V. K. et al. Lrp5 Controls Bone Formation By Inhibiting Serotonin Synthesis In The Duodenum. *Cell* **135**, 825–37 (2008)), cáncer (p. ej., Liang, C. et al. Serotonin Promotes The Proliferation Of Serum-deprived Hepatocellular Carcinoma Cells Via Upregulation Of FOXO3a. *Molecular Cancer* **12**, 14 (2013); Soll, C. et al. Serotonin Promotes Tumor Growth In Human Hepatocellular Cancer. *Hepatology* **51,** 1244–1254 (2010); Pai, V.

P et al. Altered Serotonin Physiology In Human Breast Cancers Favors Paradoxical Growth And Cell Survival. *Breast Cancer Research : BCR* **11**, R81 (2009); Engelman, K., Lovenberg, W. y Sjoerdsma, A. Inhibition Of Serotonin Synthesis By Para-chlorophenylalanine In Patients With The Carcinoid Syndrome. *The New England Journal of Medicine* **277**, 1103–8 (1967)), enfermedades o trastornos cardiovasculares (p. ej., Robiolio, P. A. et al. Carcinoid Heart Disease : Correlation of High Serotonin Levels With Valvular Abnormalities Detected by Cardiac Catheterization and Echocardiography. *Circulation* **92**, 790–795 (1995).), diabetes (p. ej., Sumara, G., Sumara, O., Kim, J. K. y Karsenty, G. Gut-derived Serotonin Is A Multifunctional Determinant To Fasting Adaptation. *Cell Metabolism* **16**, 588–600 (2012)), aterosclerosis (p. ej., Ban, Y. et al. Impact Of Increased Plasma Serotonin Levels And Carotid Atherosclerosis On Vascular Dementia. *Atherosclerosis* **195**, 153–9 (2007)) así como enfermedades o trastornos gastrointestinales (p. ej., Manocha, M. y Khan, W. I. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clinical and Translational Gastroenterology* **3**, e13 (2012); Ghia, J.-E. et al. Serotonin Has A Key Role In Pathogenesis Of Experimental Colitis. *Gastroenterology* **137**, 1649–60 (2009); Sikander, A., Rana, S. V. y Prasad, K. K. Role Of Serotonin In Gastrointestinal Motility And Irritable Bowel Syndrome. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* **403**, 47–55 (2009); Spiller, R. Recent Advances In Understanding The Role Of Serotonin In Gastrointestinal Motility In Functional Bowel Disorders: Alterations In 5-HT Signalling And Metabolism In Human Disease. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of The European Gastrointestinal Motility Society* **19 Suppl 2**, 25–31 (2007); Costedio, M. M., Hyman, N. y Mawe, G. M. Serotonin And Its Role In Colonic Function And In Gastrointestinal Disorders. *Diseases of the Colon and Rectum* **50**, 376–88 (2007); Gershon, M. D. y Tack, J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development For Functional GI Disorders. *Gastroenterology* **132**, 397–414 (2007); Mawe, G. M., Coates, M. D. y Moses, P. L. Review Article: Intestinal Serotonin Signalling In Irritable Bowel Syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **23**, 1067–76 (2006); Crowell, M. D. Role Of Serotonin In The Pathophysiology Of The Irritable Bowel Syndrome. *British Journal of Pharmacology* **141**, 1285–93 (2004)), pulmonares (p. ej., Lau, W. K. W. et al. The Role Of Circulating Serotonin In The Development Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PloS One* **7**, e31617 (2012); Egermayer, P., Town, G. I. y Peacock, A. J. Role Of Serotonin In The Pathogenesis Of Acute And Chronic Pulmonary Hypertension. *Thorax* **54**, 161–168 (1999)), inflamatorias (p. ej., Margolis, K. G. et al. Pharmacological Reduction of Mucosal but Not Neuronal Serotonin Opposes Inflammation In Mouse Intestine. *Gut* doi:10.1136/gutjnl-2013-304901 (2013);

Duerschmied, D. et al. Platelet Serotonin Promotes The Recruitment Of Neutrophils To Sites Of Acute Inflammation In Mice. *Blood* **121**, 1008–15 (2013); Li, N. et al. Serotonin Activates Dendritic Cell Function In The Context Of Gut Inflammation. *The American Journal of Pathology* **178**, 662–71 (2011)) o hepáticas (p. ej., Ebrahimkhani, M. R. et al. Stimulating Healthy Tissue Regeneration By Targeting The 5-HT2B Receptor In Chronic Liver Disease. *Nature Medicine* **17**, 1668–73 (2011)). La gran cantidad de agentes farmacéuticos que bloquean o estimulan los diversos receptores de 5-HT también indica el amplio rango de trastornos médicos que han estado asociados con la desregulación de 5-HT (véase, por ejemplo: Wacker, D. et al. Structural Features For Functional Selectivity At Serotonin Receptors. *Science* (Nueva York, N.Y.) **340**, 615–9 (2013)).

La etapa limitante de velocidad en la biosíntesis de 5-HT es la hidroxilación de triptófano por dioxígeno, que se cataliza por triptófano hidroxilasa (TPH; EC 1.14.16.4) en presencia del cofactor (6R)-L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina (BH4). El producto oxidado resultante, 5-hidroxitriptófano (5-HTT), posteriormente se descarboxila por una aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD; EC 4.1.1.28) para producir 5-HT. Junto con fenilalanina hidroxilasa (PheOH) y tirosina hidroxilasa (TH), TPH pertenece a la familia de aminoácido aromático descarboxilasa dependiente de pterina.

Se han identificado dos isoformas de vertebrados de TPH, a saber, TPH1 y TPH2. TPH1 se expresa principalmente en la glándula pineal y en los tejidos no neuronales, por ejemplo células enterocromafines (EC) ubicadas en el tracto gastrointestinal (GI). TPH2 (la forma dominante den el cerebro) se expresa exclusivamente en células neuronales, por ejemplo células del rafe dorsal o del plexo mientérico. Los sistemas periférico y central implicados en la biosíntesis de 5-HT se encuentran aislados y 5-HT es incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los efectos farmacológicos de 5-HT pueden ser modulados a través de agentes que afectan TPH en la periferia, principalmente TPH1 en el intestino.

Se conoce una pequeña cantidad de inhibidores de TPH1 derivados de fenilalanina. Un ejemplo, p-clorofenilalanina (pCPA), un inhibidor muy débil e irreversible no selectivo de TPH, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de emesis inducida por quimioterapia, así como diarrea, en pacientes con tumores carcinoides. Sin embargo, pCPA se distribuye centralmente y, como resultado, su administración se ha relacionado con el inicio de depresión y otras alteraciones de las funciones del SNC en pacientes y animales. p-etinilfenilalanina es un inhibidor de TPH más selectivo y más potente que pCPA (Stokes, A. H. et al. p-Ethynylphenylalanine: A Potent Inhibitor Of Tryptophan Hydroxylase. *Journal of Neurochemistry* **74**, 2067–73 (2000), pero también afecta la producción de 5-HT

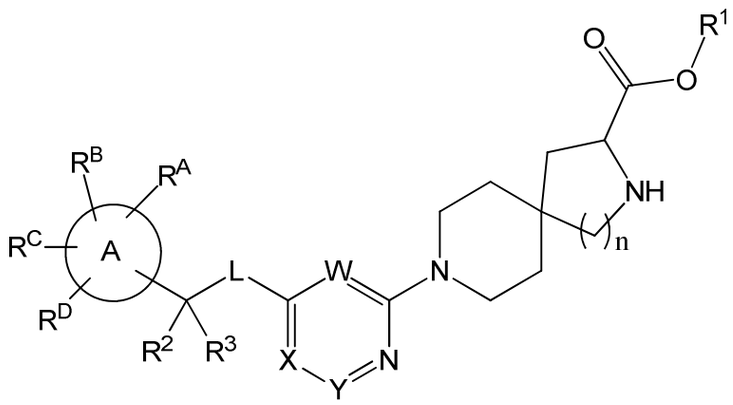
central y, como pCPA, se cree que interfiere irreversiblemente con la síntesis de TPH (y, posiblemente, otras proteínas).

Más recientemente, se ha informado que los inhibidores de TPH derivados de fenilalanina más voluminosos reducen la concentración intestinal de 5-HT sin afectar los niveles de 5-HT en el cerebro (Zhong, H. et al. Molecular dynamics simulation of tryptophan hydroxylase-1: binding modes and free energy analysis to phenylalanine derivative inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences* **14**, 9947–62 (2013); Ouyang, L. et al. Combined Structure-Based Pharmacophore and 3D-QSAR Studies on Phenylalanine Series Compounds as TPH1 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences* **13**, 5348–63 (2012); Camilleri, M. LX-1031, A Tryptophan 5-hydroxylase Inhibitor, And Its Potential In Chronic Diarrhea Associated With Increased Serotonin. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of The European Gastrointestinal Motility Society* **23**, 193–200 (2011); Cianchetta, G. et al. Mechanism of Inhibition of Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors Revealed by Co-crystal Structures and Kinetic Analysis. *Current chemical genomics* **4**, 19–26 (2010); Jin, H. et al. Substituted 3-(4-(1,3,5-triazin-2-yl)-phenyl)-2-aminopropanoic Acids As Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, 5229–32 (2009); Shi, Z.-C. et al. Modulation Of Peripheral Serotonin Levels By Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors For The Potential Treatment Of Functional Gastrointestinal Disorders. *Journal of medicinal chemistry* **51**, 3684–7 (2008); Liu, Q. et al. Discovery And Characterization of Novel Tryptophan Hydroxylase Inhibitors That Selectively Inhibit Serotonin Synthesis In The Gastrointestinal Tract. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **325**, 47–55 (2008)).

En la actualidad existe la necesidad de reducir selectivamente los niveles intestinales de 5-HT como un medio para y prevenir enfermedades asociadas con 5-HT. Los inhibidores de TPH1 descritos en la presente pretenden abordar esta necesidad.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto que inhibe TPH de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables constitutivas se definen en este documento.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que inhibe TPH de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además se refiere a un método para inhibir TPH, por ejemplo TPH1, mediante el contacto de la enzima TPH con un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención además se refiere a un método para disminuir la serotonina periférica en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención además se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

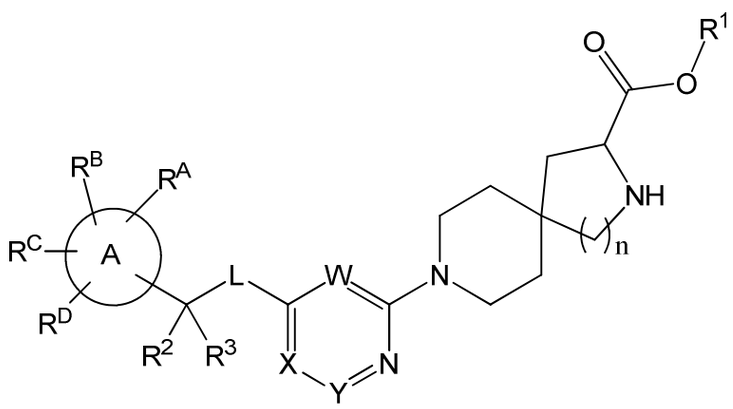
La presente invención además se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad en un paciente.

La presente invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en un paciente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

La presente invención se refiere a un compuesto que inhibe TPH de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el anillo A ese cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

L es O o NR^4;

W es N o CR^5;

X es N o CR^6;

Y es N o CR^7;

en donde solo uno de X e Y es N;

R^1 es H, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, fenilo, $-(CR^8R^9)_pOC(O)R^{10}$, $-(CR^8R^9)_p$ $NR^{11}R^{12}$ o $-(CR^8R^9)_pC(O)NR^{11}R^{12}$, en donde dichos alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R^4 es H o alquilo C_{1-4}; cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C_{1-4};

R^7 es H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $NR^{13}R^{14}$, OR^{15}, $C(O)R^{16}$, $S(O)_qR^{17}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, hidroxi y alcoxi C_{1-4};

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^{10} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, OR^a y NR^cR^d;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

R^{13} es H o alquilo C_{1-4};

R^{14} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo

C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{13} y R^{14} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{15} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{16} es alquilo C_{1-4} o $NR^{18a}R^{18b}$ en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$,

$S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{17} es alquilo C_{1-4}, $NR^{18a}R^{18b}$ o OR^{18c}, en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada uno de R^{18a} y R^{18b} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{18a} y R^{18b} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{18c} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^A es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^B es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ o $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada uno de R^C y R^D se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada uno de Cy^1 y Cy^2 se selecciona independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy};

cada R^{Cy} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada uno de R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} y R^{a5} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^c , R^d, R^{c1}, R^{d1}, R^{c2}, R^{d2}, R^{c3}, R^{d3}, R^{c4}, R^{d4}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^c y R^d junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y

$S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$,

$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilamino C_{1-4} y di(alquilo C_{1-4})amino;

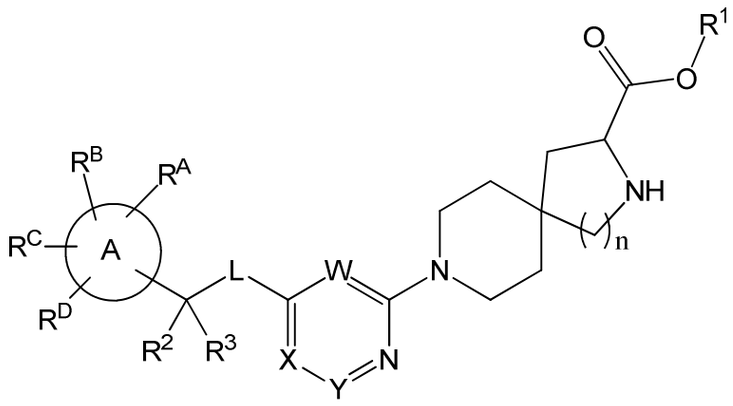
n es 1 o 2;

p es 1, 2, o 3; y

q es 1 o 2;

en donde cualquier grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros mencionado anteriormente comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes oxo, en donde cada sustituyente oxo que está presente está sustituido en un átomo de carbono, de nitrógeno o de azufre que forma anillo del grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros.

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un compuesto que inhibe TPH de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el anillo A ese cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

L es O o NR^4;

W es N o CR^5;

X es N o CR^6;

Y es N o CR^7;

en donde solo uno de X e Y es N;

R^1 es H, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, $-(CR^8R^9)_pOC(O)R^{10}$, $-(CR^8R^9)_p NR^{11}R^{12}$ o $-(CR^8R^9)_pC(O)NR^{11}R^{12}$, en donde dichos alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10} y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R^4 es H o alquilo C_{1-4};

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C_{1-4};

R^7 es H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $NR^{13}R^{14}$, OR^{15}, $C(O)R^{16}$, $S(O)_qR^{17}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, hidroxi y alcoxi C_{1-4};

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^{10} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, OR^a y NR^cR^d;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

R^{13} es H o alquilo C_{1-4};

R^{14} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{13} y R^{14} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{15} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y

(heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{16} es alquilo C_{1-4} o $NR^{18a}R^{18b}$ en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{17} es alquilo C_{1-4}, $NR^{18a}R^{18b}$ o OR^{18c}, en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada uno de R^{18a} y R^{18b} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{18a} y R^{18b} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y

$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{18c} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^A es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^B es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ o $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada uno de R^C y R^D se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6}

están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada uno de Cy^1 y Cy^2 se seleccionan independientemente de arilo C6-10, cicloalquilo C3-10, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de RCy;

cada R^{Cy} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada uno de R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} y R^{a5} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de

5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^c , R^d, R^{c1}, R^{d1}, R^{c2}, R^{d2}, R^{c3}, R^{d3}, R^{c4}, R^{d4}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^c y R^d junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$,

$NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilamino C_{1-4} y di(alquilo C_{1-4})amino;

n es 1 o 2;

p es 1, 2, o 3; y

q es 1 o 2;

en donde cualquier grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros

mencionado anteriormente comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes oxo, en donde cada sustituyente oxo que está presente está sustituido en un átomo de carbono, de nitrógeno o de azufre que forma anillo del grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros.

En algunas modalidades, L es O.

En algunas modalidades, L es NR^4.

En algunas modalidades, W es CR^5; X es N; e Y es CR^7.

En algunas modalidades, W es N; X es N; e Y es CR^7.

En algunas modalidades, W es CR^5; X es CR^6; e Y es N.

En algunas modalidades, W es CR^5; X es CR^6; e Y es CR^7.

En algunas modalidades, W es N; X es CR^6; e Y es CR^7.

En algunas modalidades, R^2 es H y R^3 es H.

En algunas modalidades, R^2 es H y R^3 es alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, R^2 es H y R^3 es metilo.

En algunas modalidades, R^2 es H y R^3 es haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, R^2 es H y R^3 es trifluorometilo.

En algunas modalidades, n es 1.

En algunas modalidades, n es 2.

En algunas modalidades, R^1 es H.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, $-(CR^8R^9)_pOC(O)R^{10}$, $-(CR^8R^9)_p NR^{11}R^{12}$ o $-(CR^8R^9)_pC(O)NR^{11}R^{12}$, en donde dichos alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10} y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, R^1 es etilo.

En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, R^5 es H.

En algunas modalidades, R^6 es H.

En algunas modalidades, R^7 es diferente de H.

En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4}, $NR^{13}R^{14}$ o OR^{15}.

En algunas modalidades, R^7 es $NR^{13}R^{14}$.

En algunas modalidades, R^7 es NH_2.

En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades, R^7 es OR^{15}.

En algunas modalidades, el anillo A es cicloalquilo C_{3-10}.

En algunas modalidades, el anillo A es arilo C_{6-10}.

En algunas modalidades, el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades, el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros.

En algunas modalidades, el anillo A es fenilo, adamantanilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinilo o piridilo.

En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

En algunas modalidades, el menos uno de R^A, R^B, R^C y R^D es diferente de hidrógeno.

En algunas modalidades, el menos dos de R^A, R^B, R^C y R^D son diferentes de hidrógeno.

En algunas modalidades, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, R^A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^A es pirazolilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^A es 3-metil-1H-pirazol-1-ilo.

En algunas modalidades, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^B es H.

En algunas modalidades, R^B es Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, R^B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, R^B es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, R^B es halo.

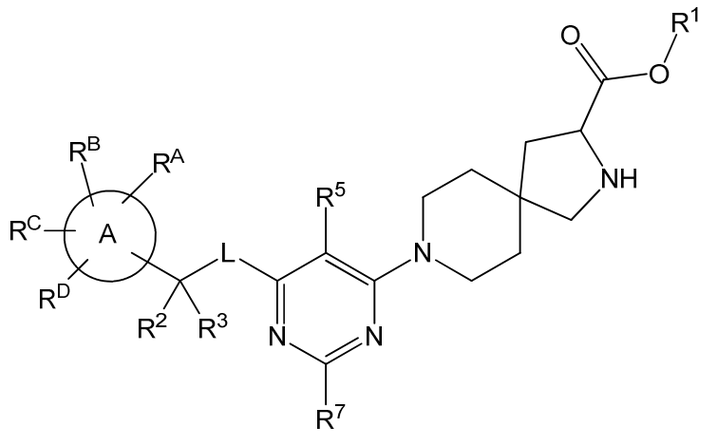
En algunas modalidades, R^C es H.

En algunas modalidades, R^C es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas modalidades, R^D es H.

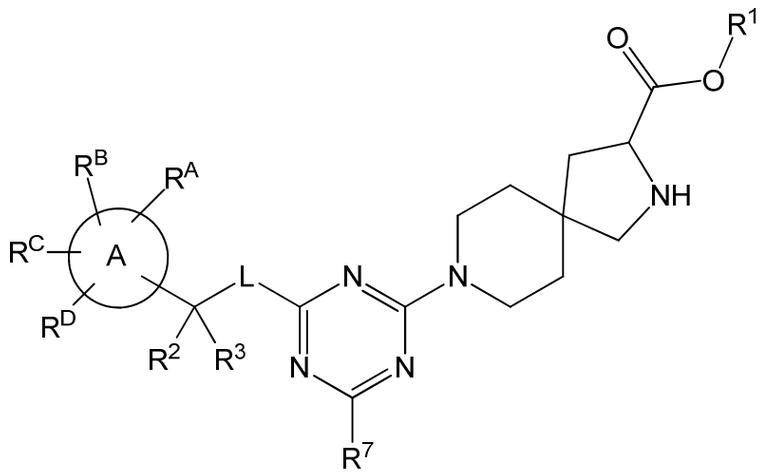
En algunas modalidades, R^D es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa:



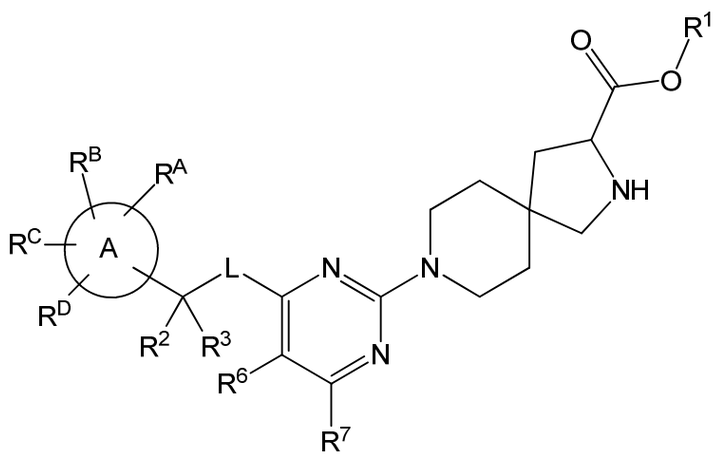
IIa.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIb:



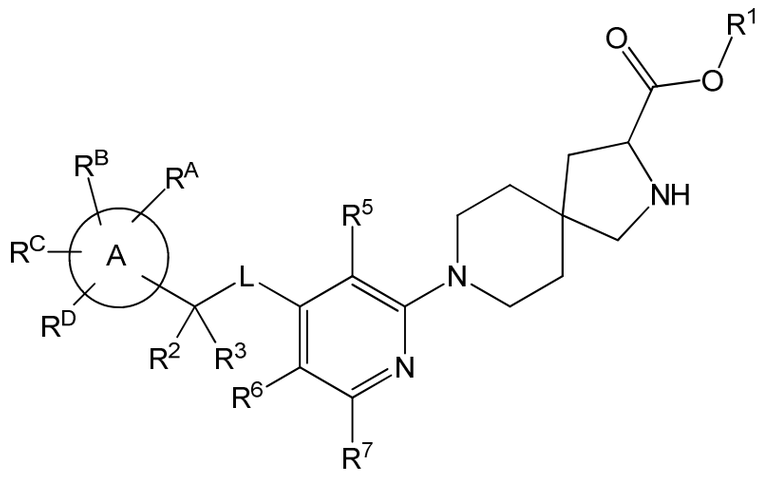
IIb.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIc:



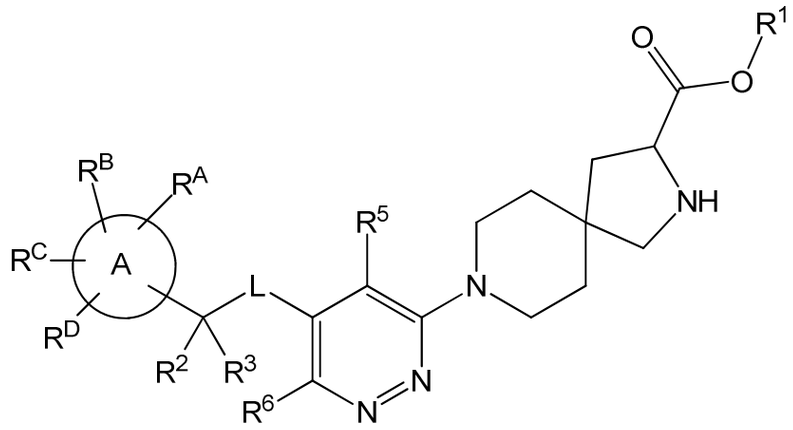
IIc.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IId:



IId.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIe:



IIe.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, L es O.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, L es NR_4.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^3 es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^2 es CF_3 y R^3 es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de a invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^1 es H o alquilo $C_{1\text{-}10}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es arilo $C_{6\text{-}10}$ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes

seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

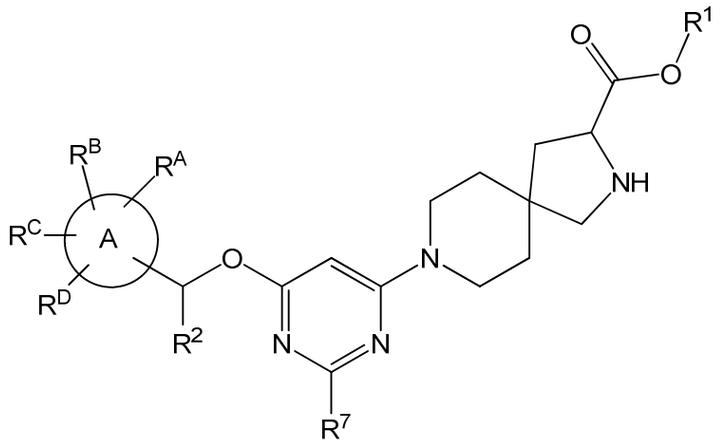
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^D es H.

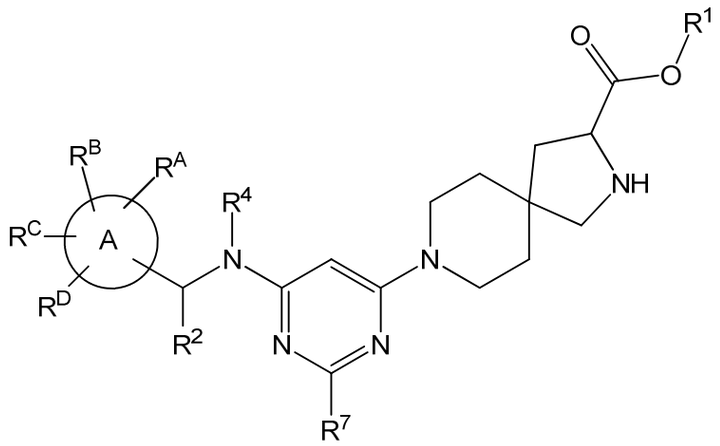
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^5 es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIa, IIb, IIc, IId o IIe, R^6 es H.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^1 es H o alquilo $C_{1\text{-}10}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es arilo $C_{6\text{-}10}$ o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

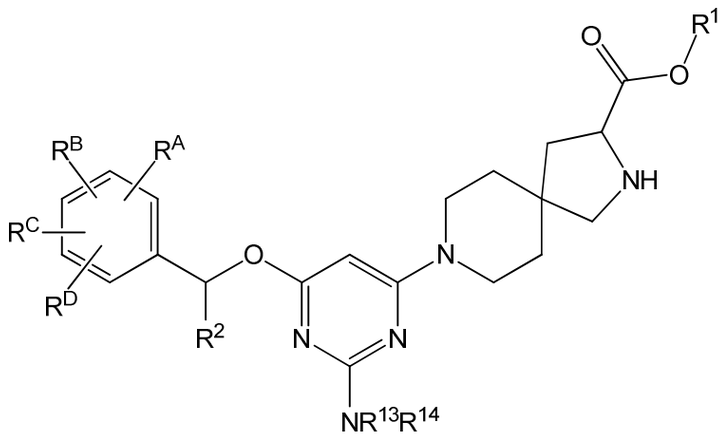
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa o IIIb, R^D es H.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula IV:



IV.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la

fórmula IV, R^A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

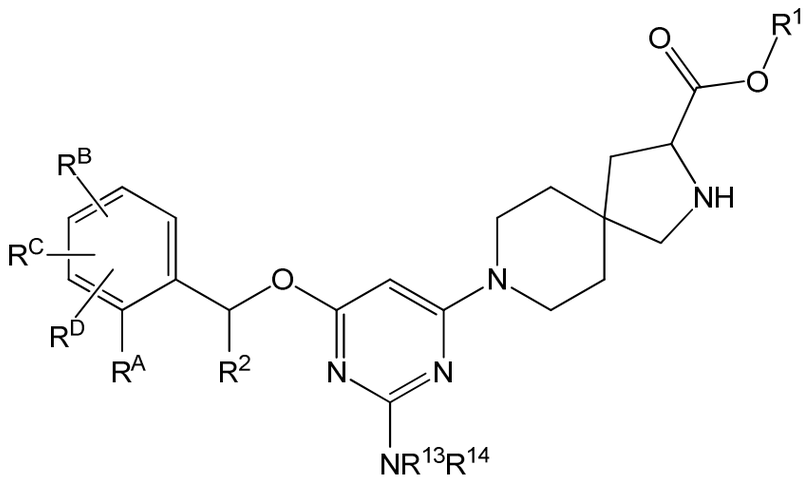
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula IV, R^D es H.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula Va:



Va.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

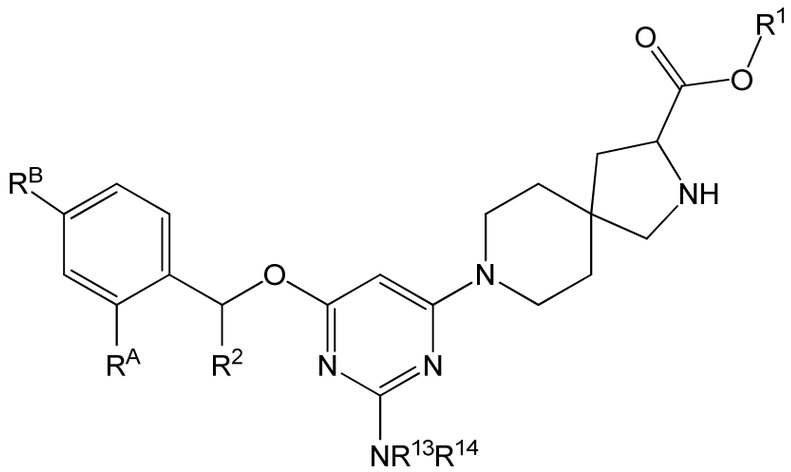
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Va, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3},

$C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb:



Vb.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es Cy^1.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

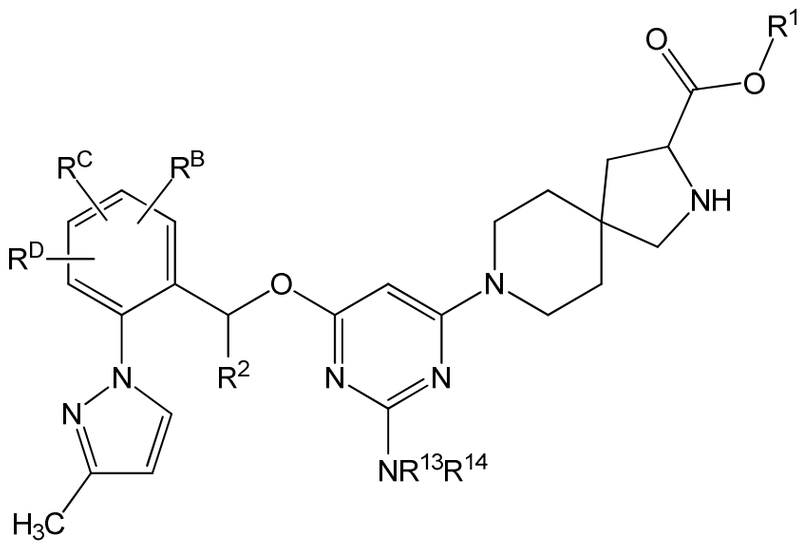
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^A es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes

seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula Vb, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula VI:



VI.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, Cy^2 es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

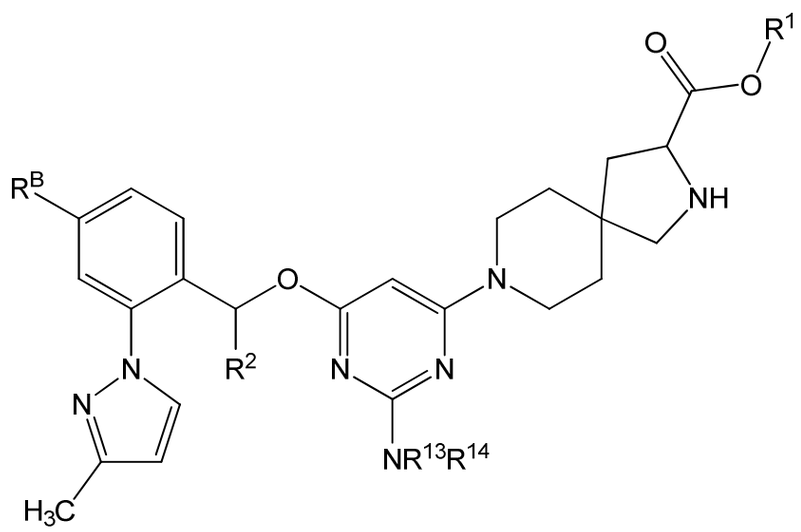
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$,

$C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VI, R^D es H.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA:



VIA.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA, R^2 es CF_3.

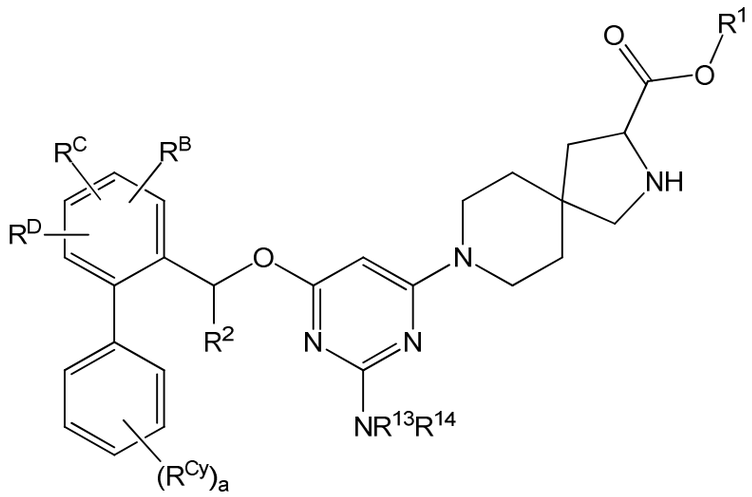
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA, R^1 es H o alquilo $C_{1\text{-}10}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA, Cy^2 es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIA, R^B es H, halo, alquilo $C_{1\text{-}6}$, alquenilo $C_{2\text{-}6}$, haloalquilo $C_{1\text{-}6}$, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo $C_{1\text{-}6}$ y alquenilo $C_{2\text{-}6}$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo $C_{1\text{-}6}$, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula VII:



VII

en donde a es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^B es H o halo.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^B es halo.

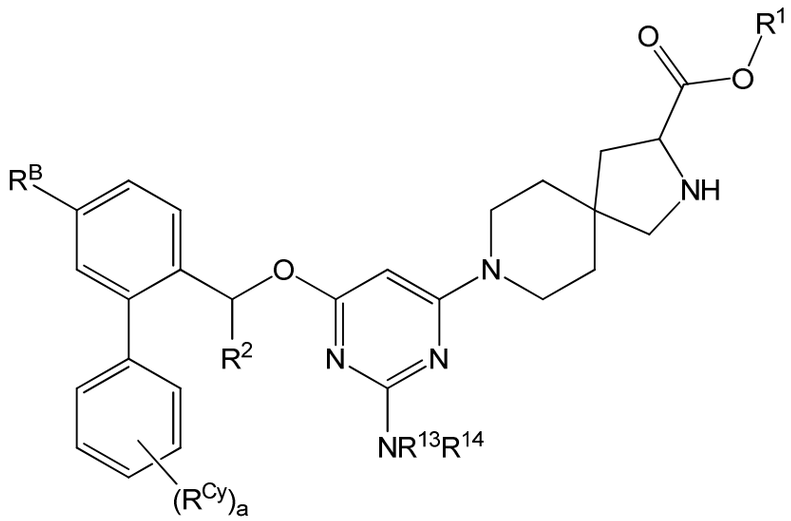
En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^D es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VII, R^{Cy} es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,

$S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII:



VIII

en donde a es 0, 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^2 es CF_3.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^B es Cy^2.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^B es H o halo.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^B es halo.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la

fórmula VIII, R^C es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^D es H.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, R^{Cy} es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas modalidades, donde los compuestos de la invención tienen la fórmula VIII, a es 0.

En algunas modalidades, el carbono quiral al cual $–C(O)OR^1$ está unido tiene una configuración *S*.

En algunas modalidades, el carbono al cual $–R^2$ está unido es quiral y tiene una configuración *R*.

Se aprecia que determinadas características de la invención que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una sola modalidad. Por el contrario, también pueden proporcionarse diversas características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "sustituido" significa que un átomo o un grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El átomo de hidrógeno se elimina formalmente y es reemplazado por un sustituyente. Un sustituyente divalente único, p. ej., oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. El término "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede ser en cualquier posición accesible químicamente. Se entenderá que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término "C_{i-j}" indica un intervalo que incluye los extremos, donde i y j son números enteros e indican la cantidad de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4}, C_{1-6} y similares.

El término "de n miembros" donde n es un entero describe típicamente a un número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo

heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

En varias partes de la presente memoria descriptiva se describen varios anillos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. Salvo que se especifique lo contrario, estos anillos se pueden unir al resto de la molécula en cualquier miembro de anillo según lo permita su valencia. Por ejemplo el término "anillo de piridina" o "piridinilo" puede referirse a un anillo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede tener un resto diferente seleccionado independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe que una estructura tiene dos grupos R que están presente simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados independientemente de los grupos definidos para R.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo C_{i-j} ", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena recta o ramificada, que tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene entre 1 y 10, 1 y 6, 1 y 4, o entre 1 y 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos de alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alcoxi C_{i-j}", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbonos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, "alquenilo C_{i-j}" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces de carbono-carbono dobles y que tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilamino C_{i-j}" se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "di-C_{i-j}-alquilamino" se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)$_2$, en donde cada uno de los dos grupos alquilo tiene,

independientemente, de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene, independientemente, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término "tio" se refiere a un grupo de la fórmula –SH.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquiltio C_{i-j}" se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "amino" se refiere a un grupo de la fórmula $-NH_2$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilo C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) que tiene hidrocarburo aromático que tiene de i a j átomos de carbono que forman anillos, por ejemplo, entre otros, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunas modalidades, arilo es arilo C_{6-10}. En algunas modalidades, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o anillo de fenilo. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula –alquilo C_{i-j}–(arilo C_{i-j}). En algunas modalidades, arilalquilo es arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, arilalquilo es arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, arilalquilo es bencilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "carbonilo", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(=O)-.

Tal como se utiliza en la presente, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)OH.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo C_{i-j}", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de i a j átomos de carbono formadores de anillo, que opcionalmente pueden contener uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). En la definición de cicloalquilo también se incluyen los restos que tienen uno o más anillos aromáticos (arilo o heteroarilo) fusionados al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o pirido de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. Cuando el grupo cicloalquilo incluye un anillo aromático fusionado, el grupo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo en la porción aromática o no aromática. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas modalidades, cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} o C_{3-7}, que puede ser monocíclico o policíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo

incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantanilo y similares. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula –arilo C_{i-j}–(cicloalquilo C_{i-j}). En algunas modalidades, cicloalquilalquilo es cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-3}, en donde la porción de cicloalquilo es monocíclica. En algunas modalidades, cicloalquilalquilo es cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}.

Como se usa en la presente, "haloalcoxi C_{i-j}" se refiere a un grupo de la fórmula -O-haloalquilo que tiene de i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3. Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es $OCHF_2$. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, I o Br. En algunas modalidades, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas modalidades, el grupo halo es F.

Tal como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo C_{i-j}", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "s" es la cantidad de átomos de carbono en el grupo alquilo, donde el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, el término “heteroarilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto aromático monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionado), que tiene uno o más miembros del anillo heteroátomo seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, que es monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, que es monocíclico y que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en los anillos del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen,

de modo no taxativo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrolo, pirazolo, azolilo, oxazol, tiazol, imidazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxasol, imidazo[1,2-*b*]tiazol, purina y similares.

Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos que forman anillo que comprende uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos del anillo independientemente seleccionados de N, O y S. Algunos heteroarilos de cinco miembros ejemplares incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos que forman anillo en donde uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Algunos heteroarilos de seis miembros ejemplares incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula –alquilo C_{i-j}-(heteroarilo). En algunas modalidades, heteroarilalquilo es heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4}, donde la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el heteroarilalquilo es heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-3} o heteroarilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4}, donde la porción de heteroarilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Según se emplea aquí, el término “heterocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo o anillo no aromático, que contiene opcionalmente uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo y que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Si el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), incluso sistemas espiro. También se incluyen dentro de la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos (arilo o heteroarilo) fusionados con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano y similares. Cuando el grupo heterocicloalquilo incluye un anillo aromático fusionado, el grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo en la porción aromática o no aromática. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar (p. ej.,

tener uno o más sustituyentes oxo) para formar un grupo carbonilo o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a 10 miembro, que puede ser monocíclico o bicíclico y que tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 5 a 6 miembros o de 5 a 7 miembros. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina, dihidrobenzofurano, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y pirano. Ejemplos adicionales de grupos heterocicloalquilo incluyen 2-oxotetrahidrofuranilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-ilo y 2-oxo-1,3-dioxolan-4-ilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula –alquilo C_{i-j}-(heterocicloalquilo). En algunas modalidades, heterocicloalquilalquilo es heterocicloalquilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-3} o heterocicloalquilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4}, en donde la porción heterocicloalquilo es monocíclica o bicíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, heterocicloalquilalquilo es heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquilo C_{1-4} en donde la porción heterocicloalquilo es monocíclica y tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno.

Los compuestos descritos en el presente pueden ser asimétricos (p. ej., que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están comprendidos, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los muchos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccional usando un ácido de resolución quiral,

que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccional incluyen las formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o las formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también se puede realizar por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoil fenilglicina). La composición adecuada del solvente de elución puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen los tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama–lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina–imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, *1H*- y *3H*-imidazol, *1H*-, *2H*- y 4H- 1, 2, 4-triazol, *1H*- y *2H*-isoindol, y *1H*- y *2H*-pirazol.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", tal como se utiliza en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario. Se entiende que los compuestos identificados en la presente con el nombre o estructura sin especificar la configuración específica de un estereocentro abarcan todas las configuraciones posibles en el estereocentro. Por ejemplo, si un estereocentro específico en un compuesto de la invención puede ser R o S, pero el nombre o estructura del compuesto no designa cuál es, entonces el estereocentro puede ser R o S.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden aparecer junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, en la forma de hidratos o solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención o las sales de estos están sustancialmente aislados. "Sustancialmente aislado" significa que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del medio donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida con los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 % o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sales de estos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

Las expresiones “temperatura ambiente” y “t.a.”, tal como se usan en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del recinto en el cual la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 ºC a alrededor de 30 ºC.

La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, donde el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido

mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos; generalmente se prefieren medios no acuosos tales como éter, EtOAc, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (CH_3CN). Pueden encontrarse listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19, y en Stahl et al., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

La siguiente tabla es una clave para algunas abreviaturas utilizadas en todo el documento.

Abreviaturas

atm	atmósfera
BOC	terc-butil-oxi-carbonilo
CAS Nº	Número de registro del Servicio de Abstractos Químicos
CBS	Corey-Bakshi-Shibata (catalizador)
CH_3CN	Acetonitrilo
CBZ	Carbobenciloxi
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetiléter
DMF	dimetilformamida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDCI	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
EtOAc	acetato de etilo
h	Hora(s)
min	Minuto(s)
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOAc	ácido acético
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KOAc	acetato de potasio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido 3-meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
MS	Espectrometría de masas
MTBE	metil t-butil éter
NH_4OH	hidróxido de amonio
NMP	1-metil-2-pirrolidona
PAH	hipertensión arterial pulmonar
PE	éter de petróleo
PheOH	fenilalanina hidroxilasa

Prep-TLC	cromatografía de capa fina preparativa
p-TSA	ácido para-toluenosulfónico
TA	temperatura ambiente
SNAr	sustitución aromática nucleofílica
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
tBuOH	terc-butanol
TBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
TEA	Trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
J	tirosina hidroxilasa
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
TPH	triptófano hidroxilasa

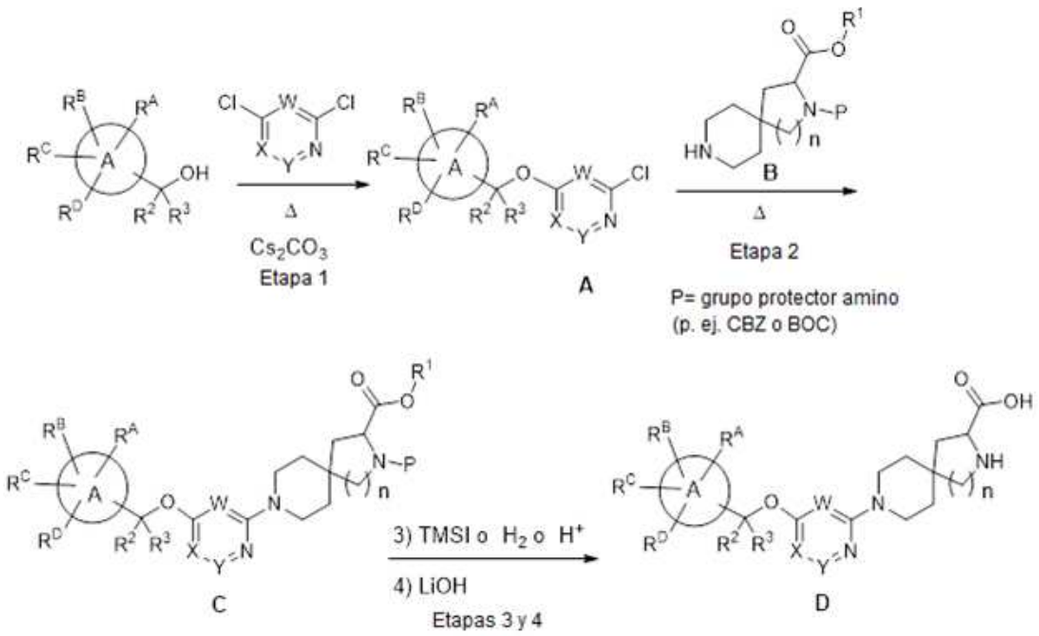
Síntesis

Se proporcionan a continuación los procedimientos para elaborar los compuestos descritos en la presente en referencia a los Esquemas 1-10. Las condiciones de reacción óptima y los tiempos de reacción pueden variar dependiendo de los reactivos específicos utilizados. A menos que se especifique lo contrario, un experto medio en la técnica selecciona fácilmente solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de ejemplos. Los compuestos se nombran utilizando la función “estructura a nombre” incluida en ChemDraw® v.12 (Perkin-Elmer).

Típicamente, el avance de la reacción puede ser monitorizado a través de cromatografía de capa fina (TLC) o HPLC-MS, si se desea. Los intermedios y productos pueden ser purificados a través de cromatografía en gel de sílice, recristalización, HPLC y/o HPLC de fase inversa. En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, (tales como grupos hidroxi, amino, tio o carboxi) para evitar su participación indeseada en las

reacciones. La incorporación de dichos grupos y los métodos necesarios para introducirlos y retirarlos son conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase Greene, Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis. 2.ª ed.* (1999)). Es posible que una o más etapas en los esquemas sintéticos necesiten proporcionar, en última instancia, compuestos de fórmula I. Los grupos protectores ilustrados en los esquemas se utilizan como ejemplos, y pueden ser reemplazados por otros grupos alternativos compatibles. Los materiales de partida usados en los siguientes esquemas se pueden adquirir en o prepararse mediante métodos descritos en la bibliografía química, o mediante adaptaciones a esta, usando métodos conocidos para los expertos en la técnica. El orden en que se realizan los pasos puede variar dependiendo de los grupos protectores o funcionales introducidos y los reactivos y condiciones de reacción usados, pero será evidente para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra in general en el esquema 1. En resumen, en la etapa 1, se trata un alcohol (donde el anillo sustituido por R^A, R^B, R^C, R^D corresponde al anillo A de la fórmula I) (véase, p. ej., el intermedio 1) en dioxano con heterociclo de dicloro (p. ej., 2-amino-4,6-dicloropirimidina) en presencia de una base (p. ej., Cs_2CO_3), y se calienta durante varias hora (p. ej. 12-24 h) a reflujo. En la etapa 2, se agrega un espirociclo de fórmula **B** (p. ej., (S)-2-bencilo 3-etilo 2,8-diazaspiro[4.5]decane-2,3-dicarboxilato) a una solución de compuesto **A** e un disolvente (p. ej., dioxano) en presencia de una base (p. ej. Na_2CO_3), y se calienta a reflujo para proporcionar un compuesto de fórmula **C**. En la etapa 3, el grupo protector de amino (P) (p. ej. CBZ o BOC) del compuesto de fórmula **C** se elimina (p. ej. con TMSI, hidrogenación catalizada por metales de transición o ácido fuerte dependiendo de la naturaleza del grupo protector). En la etapa 4, se obtiene un compuesto de fórmula **D** a través de hidrólisis del éster (p. ej. con LiOH en THF acuoso). En algunos casos, la secuencia de las etapas 3 y 4 se puede invertir.

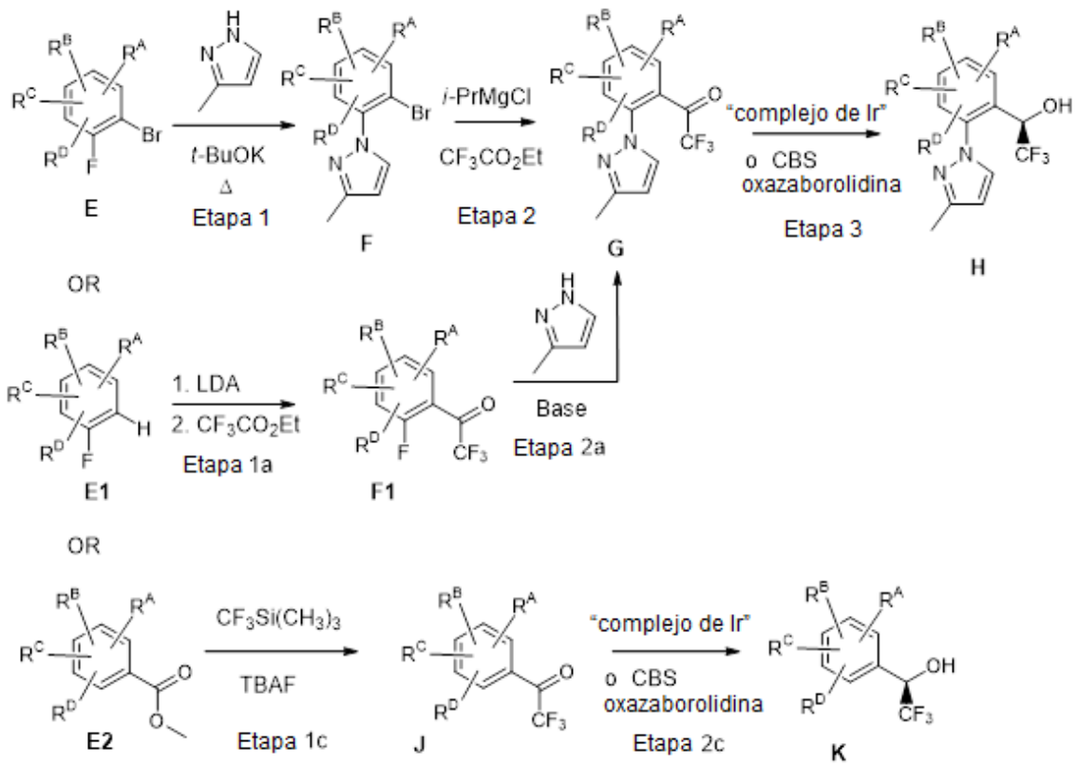


Esquema 1

Los alcoholes (p. ej., el intermedio 1) utilizados en el esquema 1 se pueden preparar como se muestra en el esquema 2. En resumen, en la etapa 1, a una solución de base (p. ej. *t*-butóxido de potasio) en un disolvente (p. ej. DMSO) se le agrega 3-metilpirazol y un bromuro de arilo **E** (p. ej., 1,4-dibromo-2-fluorobenceno), y la mezcla se calienta durante varias horas (p. ej. 12-24 h) para proporcionar un compuesto de fórmula **F**. En la etapa 2, se trata un compuesto de fórmula **F** con un reactivo Grignard (p. ej., *i*-PrMgCl) en un disolvente (p. ej., THF), luego se hace reaccionar con trifluoroacetato de etilo en un disolvente (p. ej., THF) para proporcionar una cetona de fórmula **G**.

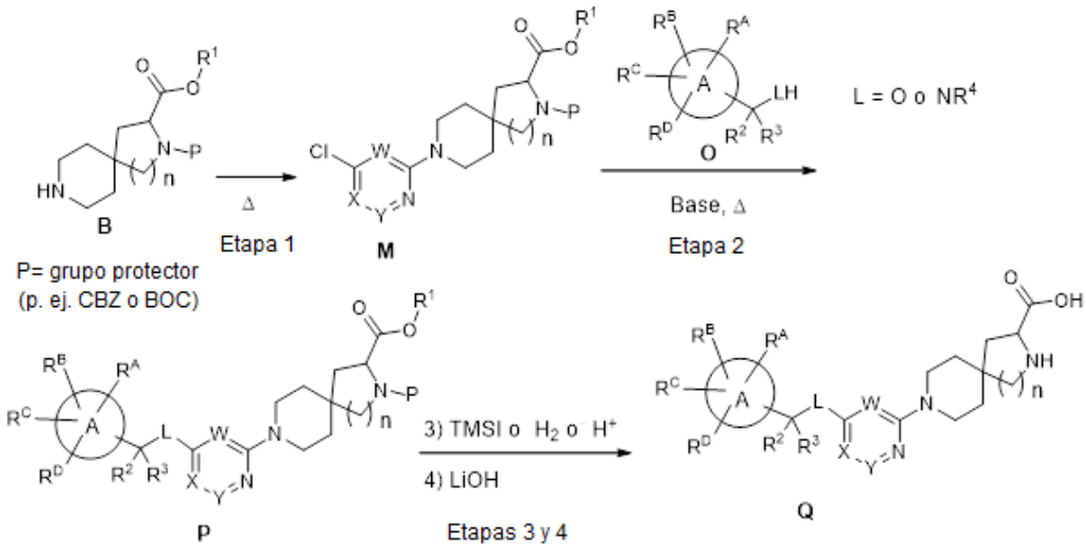
Alternativamente, se puede obtener una cetona de fórmula **G** mediante el tratamiento primero de un compuesto aromático de fluoro de fórmula **E1** con una base fuerte (p. ej., LDA), luego la captura del litio de arilo intermedio con éster etílico de ácido trifluoroacético para proporcionar un compuesto de fórmula **F1** (etapa 1a). En una etapa posterior 2a, se puede introducir 3-metilpirazol en una cetona de fórmula **F1** mediante una reacción de SNAr en presencia de base (p. ej., K_2CO_3) a reflujo de disolvente (p. ej., tolueno). En la etapa 3, una cetona de fórmula **G** se convierte estereoespecíficamente en un alcohol quiral de fórmula **H** a través de hidrogenación de transferencia quiral (p. ej., con formato de potasio) en presencia de un catalizador metálico de transición (p. ej., dímero de cloruro de pentametilciclopentadieniliridio (III)) y un ligando quiral (p. ej., (1R,2R)-(-)-N-(4-tolueno sulfonilo)-1,2-difeniletilendiamina) en un disolvente (p. ej., acetonitrilo) o, alternativamente, con un reactivo de borano (p. ej. borano catecolborano) y un catalizador quiral (p. ej. (S)-2-metil-CBS oxazaborolidina) en un disolvente (p. ej., THF). Alternativamente, se puede realizar un alcohol de fórmula **K** de una forma

similar partiendo de una cetona de fórmula **J** (etapa 2c). Se puede preparar una cetona de fórmula **J** en una etapa (etapa 2c) a través de la reacción del éster de arilo de fórmula **E2** con un agente sililante nucleofílico (p. ej., trimetil(trifluorometil)silano) en presencia de una fuente de flúor (p. ej., TBAF) en un disolvente inerte (p. ej., THF).



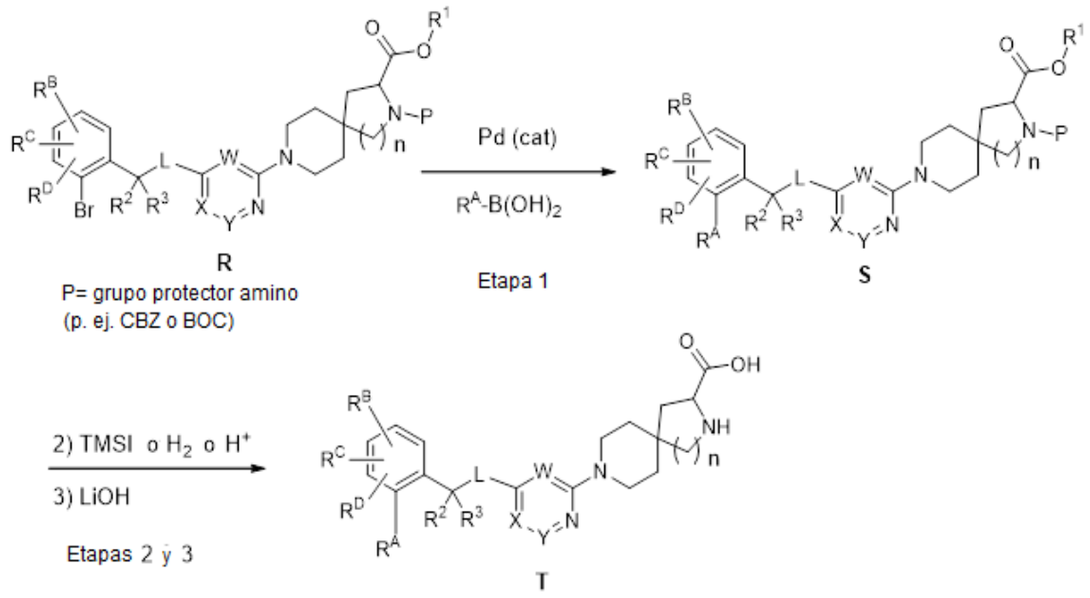
Esquema 2

Otros tipos de grupos enlazadores de oxígeno o nitrógeno (grupos L) pueden ser instalados como se muestra en el esquema 3. En resumen, en la etapa 1, a un compuesto espirocíclico de **B** (p. ej., 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo) en dioxano se le agrega un heterociclo di-halo (p. ej., 2-amino-4,6-dicloropirimidina) en presencia de un base (p. ej., Cs_2CO_3) a reflujo de disolvente (p. ej., dioxano) para proporcionar un compuesto de fórmula **M**. En la etapa 2, a un compuesto de fórmula **M** en un disolvente (p. ej., dioxano) se le agrega un alcohol o una amina de fórmula **O** (p. ej., el intermedio 7 o 16) en presencia de una base (p. ej., Cs_2CO_3). Después de calentar a reflujo durante varias horas (p. ej., 12-24 h), se obtiene un compuesto de fórmula **P**. En la etapa 3, el grupo protector de amino (P) (p. ej. CBZ o BOC) del compuesto de fórmula **P** se elimina (p. ej. con TMSI, hidrogenación catalizada por metales de transición o ácido). Luego, en la etapa 4, se obtiene un compuesto de fórmula **Q** a través de hidrólisis del éster (p. ej. con LiOH en THF acuoso). En algunos casos, la secuencia de las etapas 3 y 4 se puede invertir.



Esquema 3

Para determinados sustituyentes y patrones de sustitución, se pueden utilizar reacciones de acoplamiento mediadas por paladio (p. ej., reacciones Suzuki o Stille), tal como se muestra en el esquemas 4a, 4b y 4c. En resumen, en la etapa 1, a un compuesto de fórmula **R** en un disolvente (p. ej., dioxano acuoso) se le agrega un ácido borónico o boronato (p. ej., ácido borónico de fenilo) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej., $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2) y una base (p. ej., $KHCO_3$), y la mezcla se calienta a reflujo durante varias horas (p. ej., 12-24) para proporcionar un compuesto de fórmula **S**. En la etapa 3, el grupo protector de amino (P) (p. ej. CBZ o BOC) del compuesto de fórmula **S** se elimina (p. ej. con TMSI, hidrogenación catalizada por metales de transición o ácido). Luego, en la etapa 4, se obtiene un compuesto de fórmula **T** a través de hidrólisis del éster (p. ej. con LiOH en THF acuoso). En algunos casos, la secuencia de las etapas 2 y 3 se puede invertir. Se puede utilizar un conjunto de condiciones similar cuando se parte con un compuesto de fórmula **U** o **X**, para obtener un compuesto de fórmula **W** o **AA**, respectivamente (esquemas 4b y 4c).



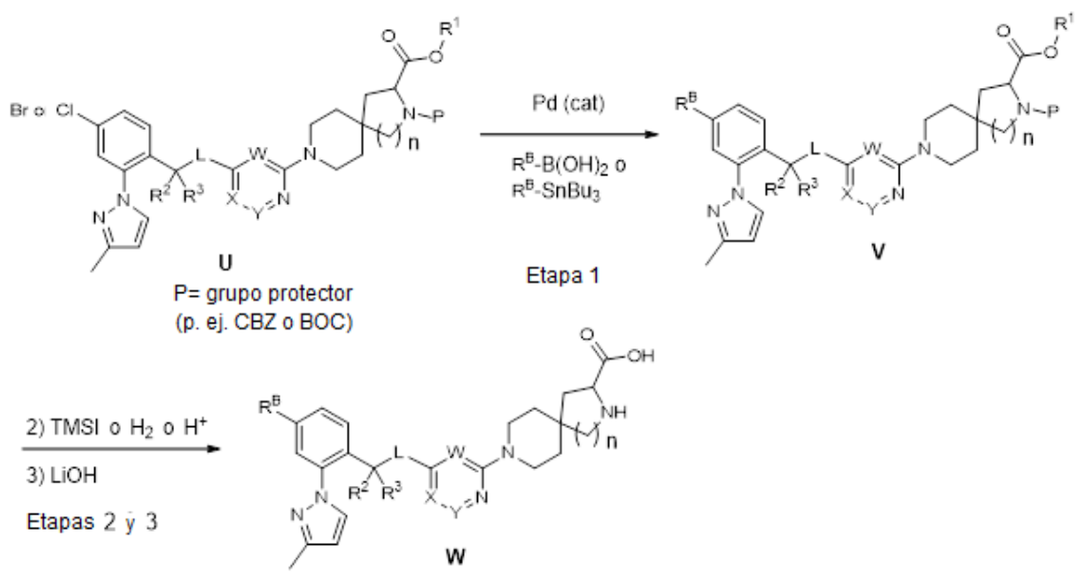
R

P= grupo protector amino
(p. ej. CBZ o BOC)

S

T

Esquema 4a



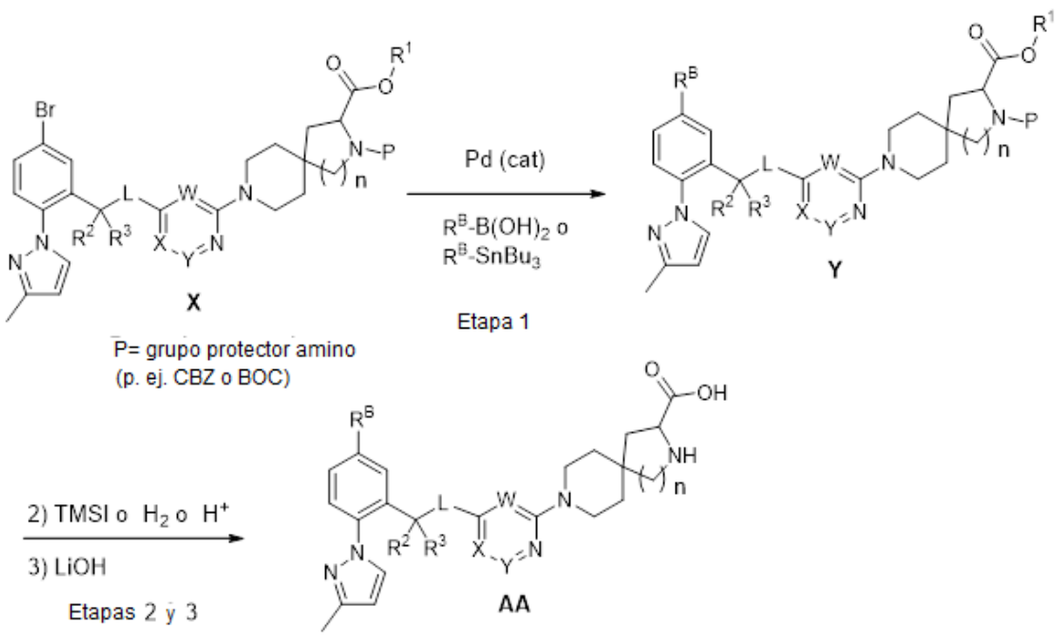
U

P= grupo protector
(p. ej. CBZ o BOC)

V

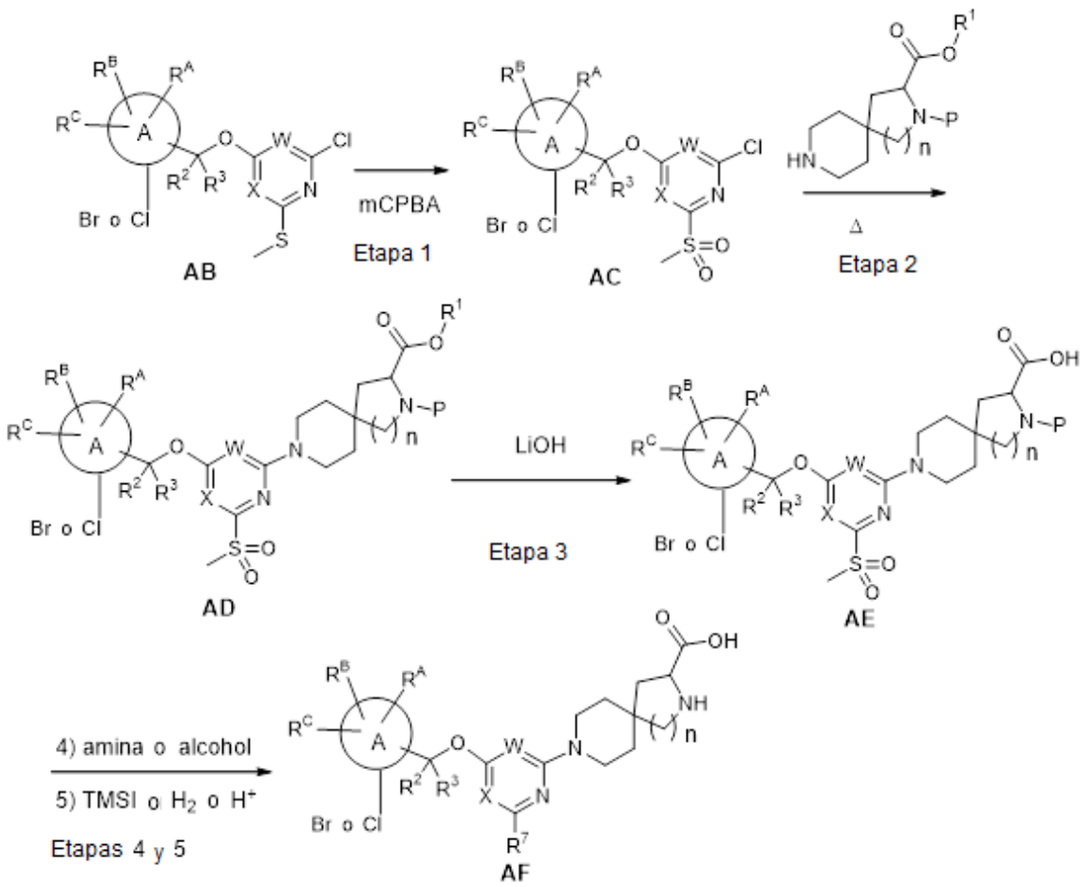
W

Esquema 4b



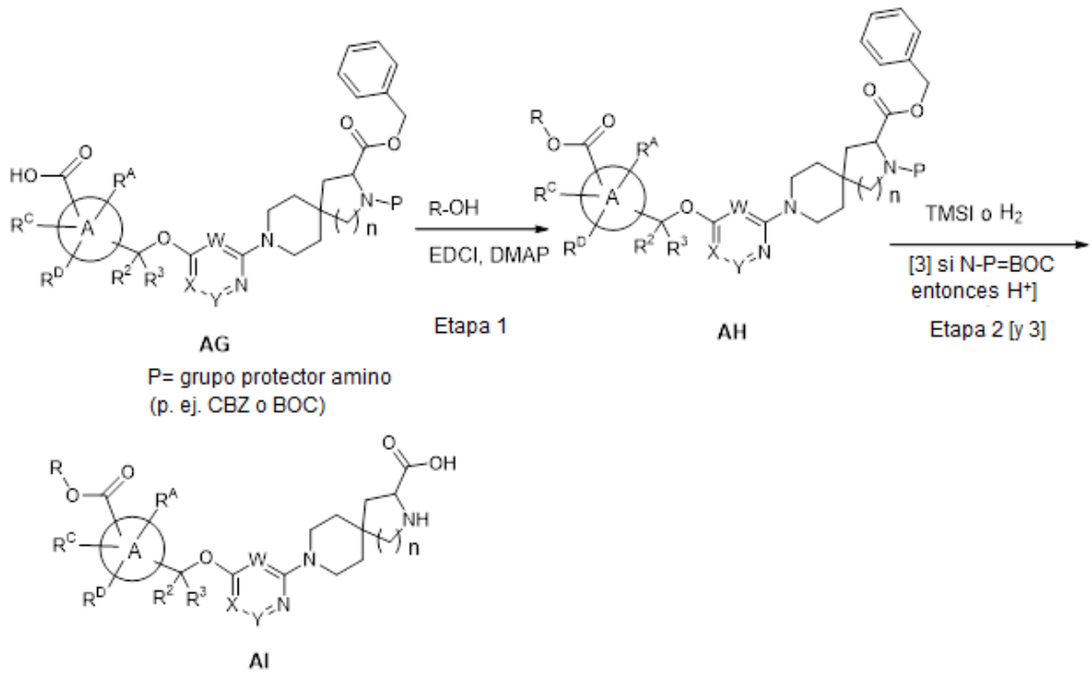
Esquema 4c

Se pueden lograr diversas sustituciones del anillo de 6 miembros central (p. ej., el anillo que contiene W, X e Y) como se muestra en el esquema 5. En resumen, en la etapa 1, a una solución de un sulfuro de metilo de fórmula **AB** en un disolvente inerte (p. ej., CH_2Cl_2) se le agrega un oxidante (p. ej., m-CPBA). La solución se agita a TA durante varias horas (p. ej., 12-24 h) para proporcionar una sulfona de fórmula **AC**. En la etapa 2, a una solución de un compuesto de fórmula **AC** en un dioxano (p. ej., dioxano) se le agrega un compuesto espirocíclico de fórmula **B** (p. ej., 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo) en presencia de una base (p. ej., Cs_2CO_3), y la mezcla se calienta durante varias horas (p. ej., 12-24 h) para proporcionar una sulfona de fórmula **AD**. En la etapa 3, el grupo éster se saponifica (p. ej., con LiOH) en un disolvente acuoso o alcohólico (p. ej., THF acuoso) para proporcionar un ácido de fórmula **AE**. En la etapa 4, calentar un ácido de fórmula **AE** en presencia de un alcohol o una amina (p. ej., fenol) y una base (p. ej., Cs_2CO_3) durante varias horas (p. ej., 16-24 h) en un disolvente (p. ej., dioxano), seguido de la etapa 5 a través de la desprotección de la amina (p. ej. con TMSI, hidrogenación catalizada por metales de transición o ácido) proporciona un compuesto de fórmula **AF**.



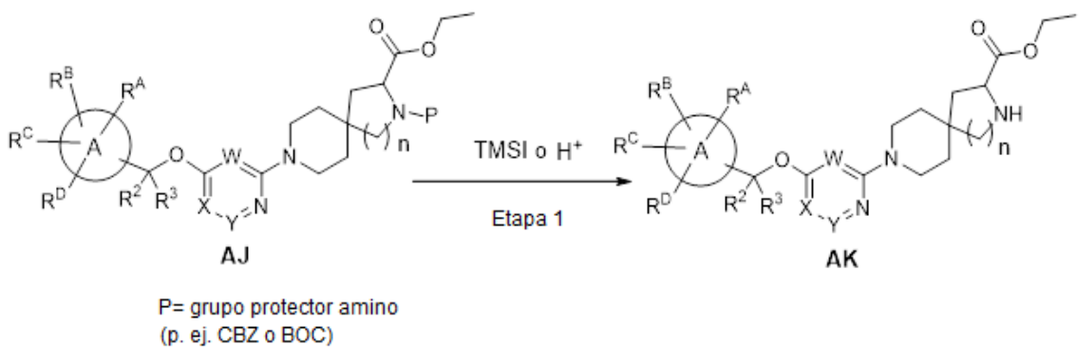
Esquema 5

Los sustituyentes del grupo éster se pueden introducir a través del método general del esquema 6. En resumen, en la eDCI 1, a una solución de un ácido de fórmula **AG** en un disolvente inerte (p. ej., CH_2Cl_2) se le agrega un reactivo de acoplamiento (p. ej., EDCI y DMAP), seguido por un alcohol (p. ej., propanol) para proporcionar un compuesto de fórmula **AH**. En la etapa 2, los grupos bencilo del éster bencílico y del grupo N-CBZ se pueden eliminar con reactivos tales como TMSI o a través de hidrogenación catalizada por metales de transición (p. ej., H_2 con Pd/C), proporcionando un compuesto de fórmula **AI**. En caso de que el grupo protector amino sea un BOC, se puede utilizar una etapa adicional 3, que implica el tratamiento con un ácido fuerte (p. ej., TFA), para la desprotección final.



Esquema 6

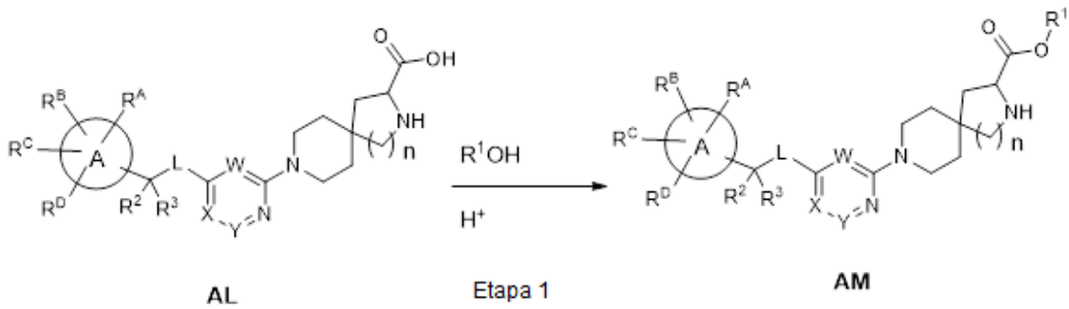
Los ésteres de etilo, generalmente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 7. En resumen, la desprotección del grupo amino en un compuesto de fórmula **AJ**, se puede lograr con el uso de un agente de desalquilación (p. ej., TMSI) o a través de hidrogenación catalizada por metales de transición (p. ej., H_2 con Pd/C) si el grupo protector es CBZ, o con un ácido fuerte (p. ej., TFA o HCl), si el grupo protector es BOC, para proporcionar **AK.** Los entendidos en la técnica reconocerán que se pueden utilizar otros grupos protectores de forma alternativa (por ejemplo, véase Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2º edición (1999)).



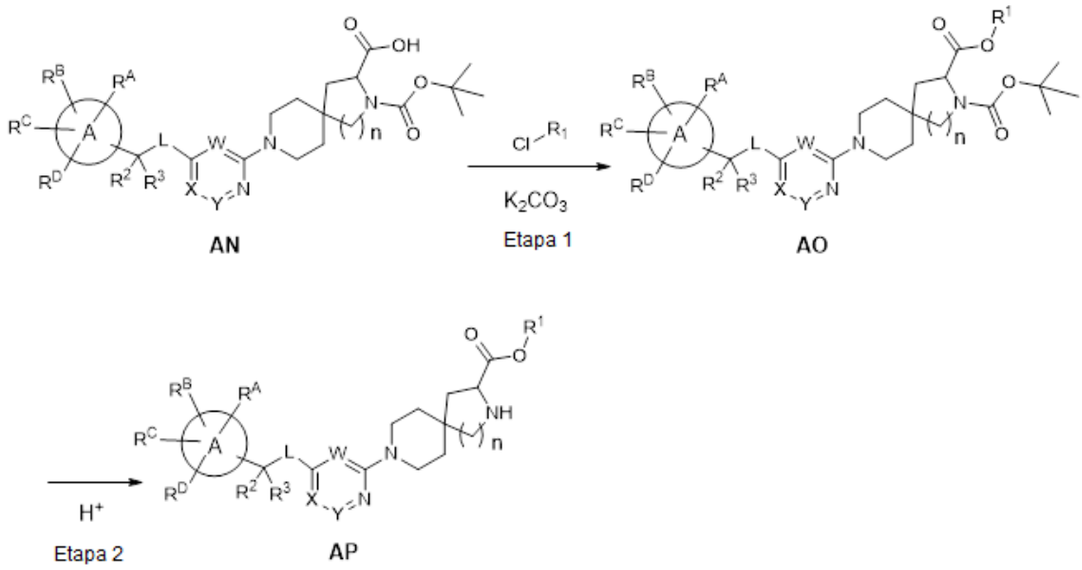
Esquema 7

Diversos ésteres se pueden realizar a través del acoplamiento de alcohol directo al ácido, como se muestra en el esquema 8, o mediante alquilación del ácido, como se muestra en el esquema 9. En resumen, un aminoácido de fórmula **AL** se disuelve en un disolvente alcohólico (p. ej., n-octanol), opcionalmente en presencia

de un codisolvente (p. ej., tolueno), y se calienta en presencia de ácido (p. ej., p-TSA) durante varias horas (p. ej., 12-24 h), opcionalmente en presencia de un material de captura de agua (p. ej., tamiz molecular) o aparato (p. ej., trampa Dean-Stark) para producir un éster de fórmula **AM**. Alternativamente, en la etapa 1, un ácido de fórmula **AN** se disuelve en un disolvente (p. ej., DMF) en presencia de una base (p. ej., K_2CO_3) y se trata con un haluro de alquilo (p. ej., 2-cloro-etil-dimetil-amina). Después de calentar la solución durante varias horas (p. ej., 12-24 h), se obtiene un éster de fórmula **AO**. En la etapa 2, la eliminación del grupo protector amino (p. ej., con un ácido como TFA en un disolvente inerte tal como CH_2Cl_2 en el caso de un grupo protector BOC) proporciona un éster de fórmula **AP**. Para otros tipos de grupos protectores de amino se pueden aplicar otros métodos de desprotección compatibles evidente para los expertos en la técnica.



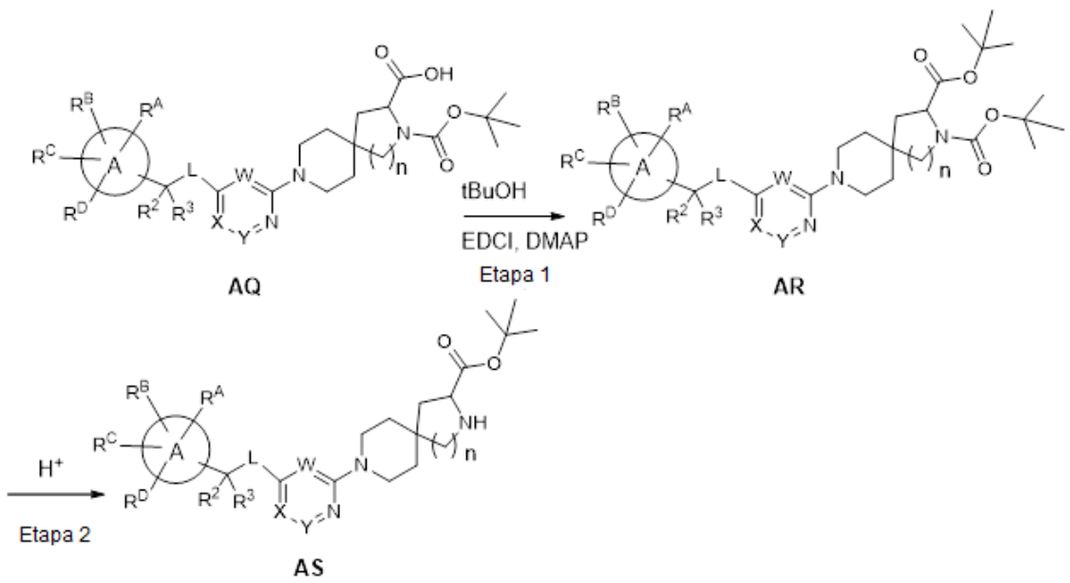
Esquema 8



Esquema 9

Los ésteres de *t*-butilo se pueden realizar mediante el acoplamiento de alcohol directo al ácido, como se muestra en el esquema 10. En resumen, en la etapa 1, un ácido de fórmula **AQ** se disuelve en un disolvente (p. ej., DMF) en presencia de t-butanol y se trata con un agente de acoplamiento (p. ej., EDCI y DMAP) para

proporcionar un compuesto de fórmula **AR**. En la etapa 2, la eliminación del grupo protector amino se logra como se describió anteriormente para dar un compuesto de fórmula **AS**.



Esquema 10

Métodos de uso

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para inhibir la actividad de la enzima TPH1 en una célula a través del contacto de la célula con una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención. La célula puede ser parte del tejido de un organismo vivo, puede encontrarse en cultivo o aislada de un organismo vivo. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden utilizar para inhibir la actividad de la enzima TPH1 en un animal, individuo o paciente, a través de la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención a la célula, animal, individuo o paciente.

Los compuestos de la invención también pueden disminuir los niveles de serotonina periférica en un animal, individuo o paciente, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención al animal, individuo o paciente. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden disminuir los niveles de serotonina periférica (p. ej., 5-HT en el tracto GI) selectivamente sobre serotonina no periférica (p. ej., 5-HT en el SNC). En algunas modalidades, la selectividad es 2 veces mayor o más, 3 veces mayor o más, 5 veces mayor o más, 10 veces mayor o más, 50 veces mayor o más, o 100 veces mayor o más.

Como los inhibidores de TPH1 que pueden disminuir los niveles de serotonina periférica, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades asociadas con la expresión anormal o la actividad de la

enzima TPH1, o enfermedades asociadas con niveles de serotonina periférica elevados o anormales. En algunas modalidades, el tratamiento o prevención incluye la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de TPH1 de la invención.

Se pueden utilizar ensayos biológicos, algunos de los cuales se describen en la presente, para determinar el efecto inhibidor de los compuestos contra TPH (por ejemplo TPH1) *in vitro* y/o *in vivo*. Ensayos bioquímicos *in vitro* para TPH1 de seres humanos, ratones y ratas y TPH2, PheOH y TH de seres humanos, para medir la inhibición de la actividad de la enzima y la selectividad entre TPH1, TPH2, PheOH y TH. Además, se puede determinar la eficacia de estos compuestos, por ejemplo, mediante la medición de su efecto en los niveles de 5-HT intestinal en roedores después de la administración oral.

Las enfermedades tratables o evitables a través de la administración de un inhibidor de TPH1 de la invención incluyen enfermedad ósea, por ejemplo, osteoporosis, síndrome pseudoglioma la osteoporosis (OPPG), osteopenia, osteomalacia, osteodistrofia renal, enfermedad de Paget, fracturas y metástasis óseas. En algunas modalidades, la enfermedad es osteoporosis, por ejemplo primaria de tipo 1 (p. ej., osteoporosis posmenopáusica), primaria de tipo 2 (p. ej., osteoporosis senil) y secundaria (p. ej., osteoporosis inducida por esteroides o glucocorticoides).

La presente invención además incluye métodos para tratar o prevenir fractura ósea, por ejemplo, traumática osteoporótica o fractura, o fracturas quirúrgicas asociadas con un procedimiento ortopédico (p. ej., alargamiento de las extremidades, eliminación de juanete, un aumento en la formación ósea asociado con una prótesis, metástasis óseas y fusión espinal).

Algunas enfermedades adicionales tratables o evitables a través de los métodos de la invención incluyen enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis e hipertensión pulmonar (PH), incluso PH idiopática o familiar, y también incluso PH asociada o provocada por otras enfermedades o afecciones. En algunas modalidades, la enfermedad PH es hipertensión arterial pulmonar (PAH).

Los tipos de PAH tratables de acuerdo con los métodos de la invención incluyen (1) idiopática (IPAH), (2) familiar (FPAH) y (3) asociada (APAH) que es el tipo más común de PAH. La última es PAH que está asociada con otras afecciones médicas que incluyen, por ejemplo, (1) enfermedad vascular del colágeno (o enfermedad del tejido conectivo) que incluye enfermedades autoinmunes tales como esclerodermia o lupus; (2) cardíaca y pulmonar congénita; (3) hipertensión portal (p. ej., como resultado de una enfermedad hepática); (4) infección de VIH; (5) fármacos (p. ej., supresores del apetito, cocaína y anfetaminas; (6) otras afecciones que incluyen

trastornos de la tiroides, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos y esplenectomía. APAH también puede ser PAH asociada con estrechamiento anormal en las venas pulmonares y/o capilares tales como en enfermedad pulmonar veno-oclusiva (PVOD) y hemangiomatosis capilar pulmonar. Otro tipo de PAH está asociado con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN).

Otras enfermedades adicionales tratables o evitables a través de los métodos de la invención incluyen enfermedades metabólicas tales como diabetes e hiperlipidemia; enfermedades pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y embolia pulmonar; enfermedades gastrointestinales tales como IBD, colitis, emesis inducida por quimioterapia, diarrea, síndrome carcinoide, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, intolerancia a la lactosa, MEN tipos I y II, síndrome de Ogilvie, síndrome de cólera pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, esclerodermia, trastorno de somatización, síndrome de Zollinger-Ellison u otras afecciones inflamatorias gastrointestinales; enfermedades del hígado tales como enfermedad crónica del hígado; cánceres tales como cáncer de hígado, cáncer de mama, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumores neuroendocrinos, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de hueso (p. ej., osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewings, osteoblastoma, osteoma osteoide, osteocondroma, encondroma, fibroma condromixoide, quiste óseo aneurismático, quiste óseo unicameral, tumor de células gigantes y tumores óseos); enfermedades de la sangre (p. ej., síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma y anemia tal como anemia aplásica y anemia asociada con enfermedad del riñón; y cánceres de la sangre (p. ej., leucemias tales como leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia mieloide crónica (CML)).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención del síndrome de serotonina.

En algunos métodos, la presente invención incluye métodos para disminuir el colesterol en plasma, disminuir los triglicéridos en plasma, disminuir el glicerol en plasma, disminuir los ácidos grasos libres en plasma en un paciente mediante la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades inflamatorias, por ejemplo inflamación alérgica de las vías respiratorias (p. ej., asma).

Tal como se usa en la presente, el término “célula” se refiere a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo, tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo, tal como un mamífero.

Tal como se usa en la presente, el término “poner en contacto” se refiere a unir los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene la enzima TPH1, así como también, por ejemplo, introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación purificada o celular que contiene la enzima TPH1.

Tal como se usa en la presente, el término “individuo” o “paciente”, utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluso mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que pretende alcanzar un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de médico.

Tal como se utiliza en la presente, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a 1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o 2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Tal como se utiliza en la presente, el término “prevenir” o “prevención” se refiere a inhibir el inicio o empeoramiento de la enfermedad; por ejemplo, en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapia de combinación

Se pueden utilizar uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento o prevención de diversas enfermedades, trastornos o afecciones

descritas en la presente. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente en formas de dosificación separadas.

Algunos agentes farmacéuticos ejemplares que pueden ser útiles en una terapia de combinación para trastornos de la sangre como cánceres de sangre incluyen hormona paratiroidea, anticuerpos anti-esclerostina, inhibidores de la catepsina K y anti-Dickopff 1.

Algunos agentes farmacéuticos ejemplares que pueden ser útiles en una terapia de combinación para cáncer incluyen leuprolida, goserelina, buserelina, flutamida, nilutamida, cetoconazol, aminoglutetimida, mitoxantrona, estramustina, doxorubicina, etopósido, vinblastina, paclitaxel, carboplatina y vinorelbina. Las terapias que se pueden combinar con la inhibición de TPH incluyen terapia de radiación, ultrasonido focalizado de alta intensidad o cirugía (p. ej., eliminación de tejidos enfermos). Otros fármacos para su uso en el tratamiento de cáncer incluye testolactona, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano, fadrozol, análogos de GnRH, temozolomida, bavituximab, ciclofosfamida, fluorouracil, fulvestrant, gefitinib, trastuzumab, anticuerpos IGF-1, lapatinib, metotrexato, olaparib, BSI-201, pazopanib, rapamicina, ribavirina, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, docetaxel, vatalinib, bevacizumab y octreotide.

Algunos agentes farmacéuticos ejemplares que pueden ser útiles en la terapia de combinación para enfermedades cardiovasculares o pulmonares incluyen antagonistas del receptor de endotelina tales como ambrisentán, BMS-193884, bosentán, darusentán, SB-234551, sitaxsentán, tezosentán y macitentán. Algunos anticoagulantes tales como warfarina, acenocoumarol, femprocumon, fenindiona, heparina, fondaparinux, argatroban, bivalirudina, lepirudina y ximelagatrán también pueden ser útiles en la terapia de combinación. Los agentes farmacéuticos para la terapia de combinación además incluyen bloqueadores del canal de calcio como amlodipino, felodipino, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, amlodipino, lercanidipino, fenilalquilamina, verapamilo, galopamilo, diltiazem y mentol. Algunas prostaciclinas como epoprostenol, iloprost y treprostinil también se pueden combinar con los inhibidores de TPH de la invención. Algunos agentes farmacéuticos adicionales para la terapia de combinación en enfermedades cardiovasculares o pulmonares incluyen inhibidores de PDE5 como sildenafil, tadalafil y vardenafil; diuréticos como furosemida, ácido etacrínico, torasemida, bumetanida, hidroclorotiazida, espironolactona, manitol, óxido nítrico o liberadores de óxido nítrico, y estimuladores de guanilato ciclasa solubles, por ejemplo riociguat. Aun otros agentes farmacéuticos adicionales para la terapia de combinación incluyen

agonistas del receptor APJ (WO 2013/111110); agonistas del receptor IP (WO 2013/105057; WO 2013/105066; WO 2013/105061; WO 2013/105063; WO 2013/105065; WO 2013/105058); e inhibidores del receptor PDGF (WO 2013/030802).

Algunos agentes farmacéuticos ejemplares que pueden ser útiles en la terapia de combinación para trastornos metabólicos incluyen inhibidores de HSL tales como los descritos en las publicaciones de patentes internacionales WO2006/074957; WO2005/073199; WO2004/11 1031; WO2004/111004; WO2004/035550; WO2003/051841; WO2003/051842; y WO2001/066531.

Algunos agentes farmacéuticos ejemplares que pueden ser útiles en la terapia de combinación para enfermedades y trastornos óseos incluyen bifosfonatos tales como etidronato, clodronato, tiludronato, pamidronato, neridronato, olpadronato, alendronato, ibandronato, risedronato, cimadronato, zoledronato y similares. Los moduladores del receptor de serotonina, por ejemplo agonistas o antagonistas de 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, también pueden ser útiles en la terapia de combinación para enfermedades óseas. Otros agentes útiles para la terapia de combinación incluyen inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI), anticuerpos anti-serotonina y bloqueadores beta tales como IPS339, ICIl 18,551, butaxamina, metipranolol, nadol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol y sotalol. Otros agentes útiles adicionales para la terapia de combinación para el tratamiento de trastornos óseos, por ejemplo osteoporosis, incluyen teriparatida, ranelato de estroncio, raloxifeno y denosumab.

Administración, formulaciones farmacéuticas, formas de dosificación

Los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes (animales o seres humanos) que necesiten dicho tratamiento en dosificaciones adecuadas que proporcionen eficacia profiláctica y/o terapéutica. La dosis requerida para el uso en el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad o trastorno específico varía típicamente de paciente en paciente dependiendo, por ejemplo, del compuesto o composición específica seleccionada, la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata, la edad y condición del paciente, la medicación concurrente o las dietas especiales que sigue el paciente, y otros factores. La dosis adecuada puede ser determinada por el médico tratante.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante inhalación por aspersión o rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración parenteral puede implicar técnicas de inyección subcutánea, inyección o infusión intravenosa o intramuscular.

La duración del tratamiento puede ser tan larga como el médico tratante considere necesario. Las composiciones pueden ser administradas de una a cuatro o más veces al día. Un período de tratamiento puede finalizar cuando se logra un resultado deseado, por ejemplo, un efecto terapéutico específico. O un período de tratamiento puede continuar indefinidamente.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como formas de dosificación sólidas para la administración oral (p. ej., cápsulas, comprimidos, píldoras, grajeas, polvos, gránulos y similares). Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeado. Los comprimidos comprimidos pueden incluir uno o más aglutinantes, lubricantes, deslizantes, diluyentes inertes, conservantes, desintegrantes o agentes de dispersión. Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, por ejemplo cápsulas, píldoras y gránulos, pueden incluir recubrimientos, por ejemplo recubrimientos entéricos.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos, y polvos. Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir, por ejemplo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Las suspensiones pueden incluir uno o más agentes de suspensión.

Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición de la presente incluyen polvos, sprays, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores.

Las composiciones y compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol, que se puede administrar, por ejemplo, a través de un nebulizador sónico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral incluyen un compuesto de la invención junto con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones. Alternativamente, la composición puede estar en forma de un polvo estéril que se puede reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso.

La invención se describirá más detalladamente mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para obtener básicamente los mismos resultados. Se halló que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de TPH1, como se describe a continuación.

EJEMPLOS

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse de diversas formas de acuerdo con las enseñanzas contenidas en la presente y los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe interpretarse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la selección de solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, pueden seleccionarse como condiciones estándar para dicha reacción, a menos que se indique lo contrario. El experto en la técnica de la síntesis orgánica comprende que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Los sustituyentes que no son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para el experto en la técnica y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente a través de métodos estándar a partir de materiales conocidos.

Los espectros ^{1}H NMR se adquirieron en uno o más de tres instrumentos: (1) espectrómetro Agilent UnityInova 400 MHz equipado con una sonda de 5 mm Automation Triple Broadband (ATB) (la sonda ATB se ajustó simultáneamente para ^{1}H, ^{19}F y ^{13}C); (2) espectrómetro Agilent UnityInova 500 MHz; o (3) espectrómetro Varian Mercury Plus 400 MHz. Se utilizaron diversas sondas de NMR con el espectrómetro NMR 500 MHz, incluido sondas de 3 mm y 5 mm de ^{1}H, ^{19}F y ^{13}C y una sonda NMR de 3 mm de X^{1}H^{19}F (generalmente X se ajustó para ^{13}C). Para los espectros ^{1}H NMR típicos, el ángulo de pulso fue 45 grados, se sumaron 8 escaneos y el ancho del espectro fue 16 ppm (-2 ppm a 14 ppm). Típicamente, se recogió un total de aproximadamente 32768 puntos complejos durante el tiempo de adquisición de 5.1 segundos y la demora de reciclado fue de 1 segundo. Los espectros se recogieron a 25 ºC. Los espectros ^{1}H NMR se procesaron típicamente con 0.3 Hz de engrosamiento de línea y llenado de ceros para aproximadamente 131072 puntos antes de la transformación de Fourier. Los cambios químicos se expresaron en ppm respecto a tetrametilsilano. Se emplean las siguientes abreviaturas en la presente: br = señal amplia, s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, ddd = doble doble doblete, dt = doble triplete, t = triplete, td = triple doblete, tt = triple triplete, q = cuarteto, m = multiplete.

Los experimentos de cromatografía líquida - espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención y los iones de masa asociada se realizaron utilizando uno o más de los siguientes métodos A, B y C:

Método A: se utilizó Waters BEH C18, 3.0 x 30 mm, 1.7 µm, a una temperatura de 50 ºC y a una velocidad de flujo de 1.5 mL/min, inyección de 2 µL, fase móvil: (A)

agua con 0.1 % de ácido fórmico y 1 % de acetonitrilo, fase móvil (B) MeOH con 0.1 % de ácido fórmico; tiempo de retención proporcionado en minutos. Detalles del método A: (I) ejecutado en una bomba binaria G1312B con detector de haz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de electropulverización de iones positivos y negativos con detección UV PDA con un gradiente del 15-95 % (B) en un gradiente lineal de 2.2 min (II) mantener durante 0.8 min a 95 % (B) (III) disminuir del 95-15 % (B) en un gradiente lineal de 0.1 min (IV) mantener durante 0.29 min al 15 % (B);

Método B: se utilizó Agilent Zorbax Bonus RP, 2.1 x 50 mm, 3.5 µm, a una temperatura de 50 ºC y a una velocidad de flujo de 0.8 mL/min, inyección de 2 µL, fase móvil: (A) agua con 0.1 % de ácido fórmico y 1 % de acetonitrilo, fase móvil (B) MeOH con 0.1 % de ácido fórmico; tiempo de retención proporcionado en minutos. Detalles del método: (I) ejecutado en una bomba binaria G1312B con detector de haz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de electropulverización de iones positivos y negativos con detección de UV a 220 y 254 nm con un gradiente del 5-95 % (B) en un gradiente lineal de 2.5 min (II) mantener durante 0.5 min a 95 % (B) (III) disminuir del 95-5% (B) en un gradiente lineal de 0.1 min (IV) mantener durante 0.29 min al 5% (B).

Método C: se utilizó un espectrómetro de masas API 150EX unido a un sistema Shimadzu LC-10AT LC con un detector de haz de diodos. El espectrómetro tenía una fuente de electropulverización que funciona en modo de ion positivo y negativo. Se llevó a cabo la LC utilizando una columna Agilent ZORBAX XDB 50 x 2.1 mm C18 y una velocidad de flujo de 0.5 mL/minuto. Solvente A: 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo que contenía 0.01 % de ácido fórmico; Disolvente B: acetonitrilo. El gradiente se muestra abajo. 0-0.5 min: 2 % de disolvente (B); 0.5-2.5 min: 2 % de disolvente B al 95 % de disolvente (B); 2.5-4.0 min: 95 % de disolvente (B); 4.0-4.2 min: 95 % de disolvente (B) al 2 % de disolvente B; 4.2-6.0 min: 2 % de disolvente (B).

Se llevaron a cabo experimentos de microondas con un Biotage Initiator™ que emplea un resonador de modo único y ajuste de campo dinámico. Se logró alcanzar temperaturas de 40-250 ºC y presiones de hasta 20 bar.

Se llevó a cabo la purificación por HPLC preparativa con una columna de fase inversa C18 de Genesis (C18) o una columna de fenilo C6 de Phenomenex (C6 Ph) (d.i.100 x 22.5 mm con tamaño de partícula de 7 micrones, UV detección a 230 o 254 nm, flujo 5-15 mL/min), elusión con gradientes de 100-0 a 0-100 % agua/acetonitrilo o agua/MeOH con ácido fórmico al 0.1 %. Las fracciones que contenían el producto necesario (identificadas por análisis LCMS) se agruparon, la fracción orgánica se retiró por evaporación, y la fracción acuosa restante se liofilizó, para proporcionar el

producto.

La HPLC quiral se realizó utilizando una columna Chiralpak AD, 4.4 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrones.

Los compuestos que necesitaban cromatografía en columna se purificaron manualmente o de forma completamente automática usando ya sea un sistema Biotage SP1™ Flash Purification con Touch Logic Control™ o un Combiflash Companion® con cartucho Isolute® SPE previamente cargado con gel, cartucho Biotage SNAP o cartucho Redisep® Rf respectivamente.

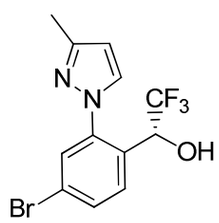
Preparación de alcoholes y aminas

Los alcoholes quirales que se dibujan abajo se muestran en su configuración absoluta (a menos que se indique lo contrario). Se puede determinar la enantiopureza (% ee) mediante análisis de éster Mosher y se analizaron según se describe en la bibliografía (Dale, J. A. y Mosher, H. S. Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Regents. Configurational Correlations Via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts Of Diastereomeric Mandelate, O-Methylmandelate, and alpha-Methoxy alpha-Trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **95,** 512–519 (1973)). Los alcoholes quirales de la invención son, preferentemente, enriquecidos enantioméricamente, por ejemplo, al ≥ 95 % ee.

Preparación de éster Mosher representativa

A una solución de (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (46 mg, 0.20 mmol, intermedio 3) se le añadió piridina (138 mg, 1.7 mmol), seguido del añadido de cloruro de (S o R)-α-metoxi-α-trifluorometil-fenilacetilo (10 mg, 0.40 mmol). Se agitó la reacción durante 12 h, se purificó el material directamente en la cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para proporcionar el “éster de Mosher” que se analizó por ^{1}H NMR en cuanto a la pureza enantiomérica.

Intermedio 1: (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



Etapa 1: se disolvió *t*-butóxido de potasio (16.3 g, 145 mmol) en DMSO (100 mL). A esta solución, se le añadió 3-metil pirazol (10.4 g, 120 mmol) y se calentó la reacción a 50 ºC durante 30 min. Se añadió 1,4-dibromo-2-fluorobenceno (31 g, 120 mmol) y se agitó la reacción a 50 ºC durante 16 h. Se enfrió la reacción a TA y se extrajo con agua y EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró y

se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(2,5-dibromofenil)-3-metil-1H-pirazol.

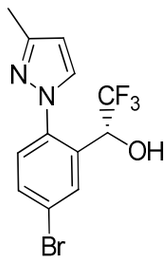
Etapa 2: se disolvió 1-(2,5-dibromofenil)-3-metil-1*H*-pirazol (23.0 g, 73 mmol) de la etapa 1 en 200 mL de THF y se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo cloruro de magnesio *i*-propilo (2.0 M en THF, 40 mL) y se agitó la reacción durante 45 min, después se le añadió trifluoroacetato de etilo (10.5 mL). Se agitó la reacción durante 30 min a 0 ºC, después se añadió por goteo 10 % de HCl (400 mL). Se extrajo la reacción con agua y EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona.

Etapa 3: MÉTODO A: se combinaron dímero de cloruro de pentametilciclopentadieniliridio (III) (CAS# 12354-84-6) (10.4 mg) y (1R,2R)-(-)-N-(4-toluensulfonil)-1,2-difeniletilendiamina (CAS# 144222-34-4) (9.2 mg) en agua (120 mL), se calentaron a 50 ºC durante 5 h para proporcionar el “complejo de iridio”. Se disolvió 1-[4-bromo-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (16 g, 48 mmol) en acetonitrilo (120 mL) a lo cual se le añadió el complejo de iridio y formato de potasio (3.1 g, 3.7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50 ℃ durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se dividió entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La recristalización a partir de heptano caliente (200 mL) proporcionó el compuesto del título.

MÉTODO B: alternativamente, las cetonas de trifluorometilo (u otras proquirales) de fórmula **G** o **J** (esquema 2) se redujeron asimétricamente del siguiente modo (véase, por ejemplo: Corey, E. J. y Link, J. O. A General, Catalytic, and Enantioselective Synthesis of Alpha-amino Acids*. J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1906–1908 (1992)): catecolborano (95 mL, 1 M en THF) y (S)-2-metil-CBS oxazaborolidina (2.6 g, 9.6 mmol) se mezclaron en un reactor de vidrio encamisado. Se agitó la mezcla a TA durante 20 min, después se enfrió la camisa a -78 ºC. A una temperatura de reacción de -65 ºC, se añadió por goteo 1-[4-bromo-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (16 g, 48 mmol) en THF (150 mL) durante 2 h. Se calentó la reacción a -36 ºC y se mantuvo a esa temperatura durante 22 h. Se inactivó la reacción con 3 N NaOH (100 mL) manteniendo una temperatura de reacción de <-25 ºC. Se calentó la reacción a 0 ºC y se añadió H_2O_2 (30 %, 100 mL) durante 30 min, después se calentó a TA durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción con 1 N NaOH, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación en cromatografía de gel de sílice de

fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó el producto como un aceite viscoso.

Intermedio 2: (R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

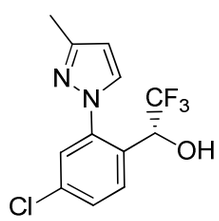


Etapa 1: se disolvió diisopropilamina (4.40 mL, 31.4 mmol) en THF (28 mL) y se enfrió a -40 ºC. Se añadió por goteo n-butillitio (12.6 mL, 2.5 M en hexanos, 31.4 mmol) y se agitó la reacción a -40 ºC durante 1 h, se enfrió a -78 ºC. Se añadió una solución de 1-bromo-4-fluoro-benceno (5 g, 28.6 mmol) en THF (6.0 mL) y se agitó la reacción a -78 ºC durante 1 h. Se añadió éster etílico de ácido trifluoroacético (3.73 mL, 31.4 mmol) en THF (6.0 mL) y se calentó lentamente la reacción a 0 ºC durante una hora. Se inactivó la reacción con NH_4Cl (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona.

Etapa 2: se agitaron 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (2.20 g, 8.12 mmol) de la etapa 1, K_2CO_3 (1.68 g, 12.2 mmol) y 3-metil-1H-pirazol (1.33 g, 16.2 mmol) en tolueno (10 mL). Se calentó la reacción a 110 ºC durante 16 h. Se enfrió la reacción y se añadieron agua y EtOAc. Se retiró la capa de tolueno-EtOAc al vacío y después se extrajo la reacción con agua y EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-[5-bromo-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanona.

Etapa 3: se preparó el compuesto del título utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

Intermedio 3: (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



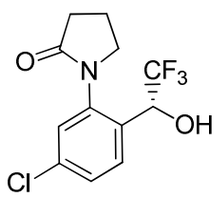
Etapa 1: se disolvió *t*-butóxido de potasio (3.9 g, 0.33 mmol) en DMSO (25 mL). A esta solución, se le añadió 3-metil pirazol (2.7 g, 0.33 mmol) y se calentó la

reacción a 50 ºC durante 30 min. Se añadió 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (4.6 g, 0.22 mmol) y se agitó la reacción a 50 ºC durante 16 h. Se enfrió la reacción a TA y se extrajo con agua y EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol y 1-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol como una mezcla 4:1 que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: se disolvió la mezcla de la etapa 1 (8 g, 0.39 mmol) en 160 mL de THF y se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo cloruro de magnesio *i*-propilo (2.0 M en THF, 23 mL) y se agitó la reacción durante 45 min, después se le añadió trifluoroacetato de etilo (6 mL). Se agitó la reacción durante 30 min a 0 ºC, después se añadió por goteo 10 % de HCl (40 mL). Se extrajo la reacción con agua y EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona como un sólido blanco.

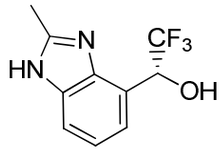
Etapa 3: se preparó el compuesto del título utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

Intermedio 4: (R)-1-(5-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)pirrolidin-2-ona



A una solución de (R)-1-(4)-2,2,2-trifluoroetanol (300 mg, 1.04 mmol) en tolueno (7 mL) se le añadió pirrolidin-2-ona (89 mg, 1.04 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (74 mg, 0.52 mmol), CuI (50 mg, 0.26 mmol) y K_2CO_3 (360 mg, 2.6 mmol). Se calentó la reacción en un tubo sellado a 130 ºC durante 12 h y se enfrió a TA. Se filtraron los sólidos y se purificó el producto mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (EtOAc:éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

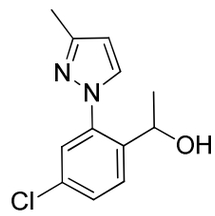
Intermedio 5: (R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)etanol



Etapa 1: se disolvió 4-bromo-2-metil-1H-benzimidazol (500 mg, 2.37 mmol) en THF (8 mL) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió por goteo *n*-butillitio (2.3 mL, 2.5 M en hexanos, 5.7 mmol) y se agitó la reacción a -78 ºC durante 30 min. Se añadió éster etílico de ácido trifluoroacético (339 μL, 2.8 mmol) y se agitó la reacción a 0 ºC durante 1 h. Se inactivó la reacción con HCl (2 N, 4 mL), se extrajo con agua y EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-4-il)-etanona.

Etapa 2: se preparó el compuesto del título utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

Intermedio 6: 1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etanol

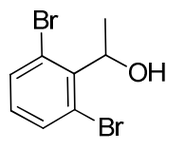


Etapa 1: se disolvió una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol/1-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol (intermedio 3, etapa 1) (1.00 g, 3.68 mmol) en THF (6 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo cloruro de magnesio *i*-propilo (2.76 mL, 2.0 M en THF, 5.52 mmol) y se dejó calentar a TA durante 30 min. Se enfrió la reacción a -15 ºC. Se añadió cloruro de acetilo (481 μL, 5.5 mmol) y se calentó la reacción a TA durante 3 h. Se inactivó la reacción con HCl (2 N, 4 mL), se extrajo con agua y EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanona.

Etapa 2: se disolvió 1-[4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-etanona (400 mg, 1.70 mmol) de la etapa 1 en MeOH (10 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió $NaBH_4$ (129 mg, 3.41 mmol) en partes, se calentó la reacción a TA, se agitó durante 30 min, se inactivó con acetona. Se retiró el MeOH al vacío, se dividió el residuo entre agua y EtOAc y se extrajo varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La

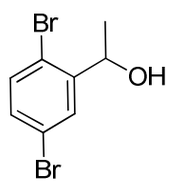
purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) proporcionó el compuesto del título.

Intermedio 7: 1-(2,6-dibromofenil)etanol



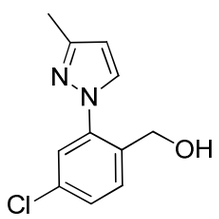
A una solución de 1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (CAS# 1208078-23-2) (3 g, 9 mmol) en EtOH (50 mL) se le añadió $NaBH_4$ (340 mg, 9 mmol) a 5 ºC. Se calentó la reacción a TA durante 1 h, se extrajo con EtOAc $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol como un aceite amarillo claro.

Intermedio 8: 1-(2,5-dibromofenil)etanol



El presente compuesto se preparó como se describió arriba para el intermedio 7, 1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, partiendo de 1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona para proporcionar un aceite amarillo claro.

Intermedio 9: (4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)metanol

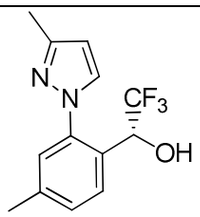
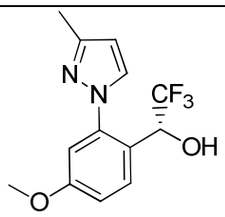
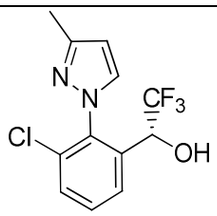
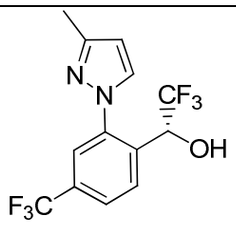
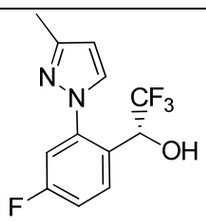
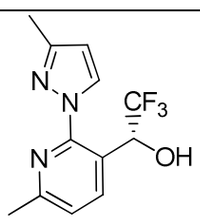


Etapa 1: se disolvió una mezcla de 1-(2-bromo-5-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol/1-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metil-1H-pirazol (intermedio 3, etapa 1) (1.00 g, 3.68 mmol) en THF (6 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo cloruro de magnesio *i*-propilo (2.76 mL, 2.0 M en THF, 5.52 mmol) y se calentó la reacción a TA durante 30 min. Se enfrió la reacción a -15 ºC y se le añadió paraformaldehído (166 mg, 5.5 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y se agitó durante 1 h. Se añadió DMF (500 mL) y se agitó la reacción durante 1 h adicional. Se inactivó la reacción con HCl (2 N, 4 mL), se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-benzaldehído.

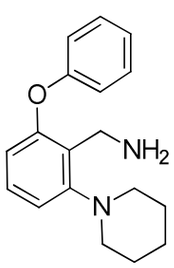
Etapa 2: se disolvió 4-cloro-2-(3-metil-pirazol-1-il)-benzaldehído (446 mg, 2.03 mmol) de la etapa 1 en MeOH (14 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió en partes $NaBH_4$

(175 mg, 4.61 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y después de 90 min se inactivó con acetona. Se retiró el MeOH al vacío. Se dividió el residuo entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título.

Utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 3, (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol, se prepararon los siguientes alcoholes (intermedios 10-15) que se muestran en la tabla abajo partiendo de 1-bromo-2-fluorobenceno sustituido adecuadamente.

N.º	Nombre	Estructura	LCMS (MH+)
Intermedio 10	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etanol		271
Intermedio 11	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etanol		287
Intermedio 12	(R)-1-(3-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol		291
Intermedio 13	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)etanol		325
Intermedio 14	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etanol		274
Intermedio 15	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etanol		272

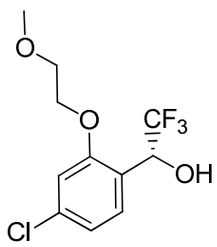
Intermedio 16: (2-fenoxi-6-(piperidin-1-il)fenil)metanamina



Etapa 1: a una solución de fenol (415 mg, 4.5 mmol) en 60 mL de DMF se le añadió NaH (60 %, 6.0 mmol) a 0 ºC. Se agitó la reacción durante 1 h, se le añadió 2-fluoro-6-(piperidin-1-il)benzonitrilo (CAS# 646989-68-6) (612 mg, 3.0 mmol) y se agitó la reacción durante 48 h a TA. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 2-fenoxi-6-(piperidin-1-il)benzonitrilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: a 2-fenoxi-6-(piperidin-1-il)benzonitrilo (250 mg, 0.9 mmol) de la etapa 1 en 20 mL de MeOH se le añadió níquel Raney (5 %) y NH_4OH (2 mL). Se agitó la reacción bajo 1 atm de H_2 a TA durante 2 h. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso.

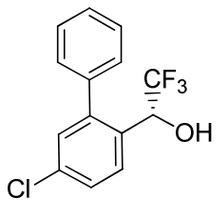
Intermedio 17: (R)-1-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



Etapa 1: se disolvió 1-bromo-4-cloro-2-(2-metoxi-etoxi)-benceno (CAS# 1245563-20-5) (5.00 g, 18.8 mmol) en THF (30 mL) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo bromuro de *i*-propilmagnesio (11.3 mL, 2.0 M en THF, 22.6 mmol) y se agitó la reacción a 10 ºC durante 30 min, se calentó a TA durante 16 h. Se enfrió la reacción a -15 ºC y se añadió éster etílico de ácido trifluoroacético (3.37 mL, 28.2 mmol). Se agitó la reacción a 10 ºC durante 1 h. Se inactivó la reacción con HCl (2 N, 38 mL) a 0 ºC. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetanona.

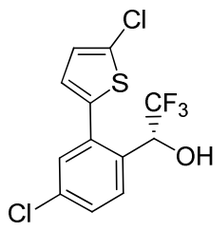
Etapa 2: se preparó el compuesto del título utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

Intermedio 18: (R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol



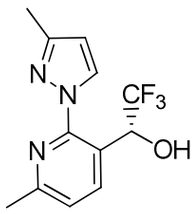
A una solución de (R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (300 mg, 1.1 mmol) en dioxano (12 mL) se le añadió ácido fenil borónico (185 mg, 1.5 mmol), $Pd_2(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.07 mmol) y Na_2CO_3(3 mL, 2.0 M, ac.). Se calentó la reacción a 90 ºC durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hexanos) proporcionó un sólido blanco.

Intermedio 19: (R)-1-(4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



El presente compuesto se preparó del mismo modo que se describió para el intermedio 18 (R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol para proporcionar un sólido blanco.

Intermedio 20: (R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etanol



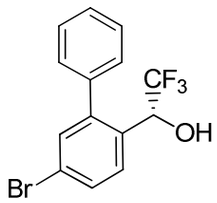
Etapa 1: a la solución de ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (5 g, 29.1 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se le añadió dicloruro de oxalilo (8.1 g, 63.8 mmol) a 0 ºC y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se concentró la mezcla y se añadieron 40 mL de metanol a 0 ºC y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h. Se concentró la mezcla al vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-6-metilnicotinato de metilo que se utilizó sin purificación adicional como un sólido amarillo claro.

Etapa 2: a una solución de 3-metil-1H-pirazol (1.1 g, 13.4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (1.0 g, 60% en aceite) a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0 ºC. Se añadió por goteo una solución de 2-cloro-6-metilnicotinato de metilo (4.3 g, 23.16 mmol) en DMF (5 mL) a la mezcla de reacción a 0 ºC. Después del añadido, se calentó la mezcla a 80 ºC y se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hepato) para proporcionar 6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo como un semisólido marrón.

Etapa 3: a una solución de 6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de metilo (3.7 g, 16 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (11.4 g, 80.2 mmol) en tolueno (60 ml), se le añadió por goteo a -78 ºC y después se añadió por goteo la solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1.6 mL, 1.0 M en THF) a la mezcla de reacción a -78 ºC. Después del añadido, se calentó lentamente la mezcla a TA y se agitó durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo resultante en metanol (30 mL). Se añadió 6 N HCl (30 mL) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción, se ajustó a pH 6 con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hepato) para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etanona como un semisólido marrón.

Etapa 4: se agitó una solución de (S)-(−)-2-butil-CBS-oxazaborolidina (3.0 ml 1.0 M en tolueno) y catecolborano (30 ml 1.0 M en THF) a TA durante 30 min. Se enfrió la mezcla a -70 ºC y se añadió por goteo 2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etanona (1 g, 2.9 mmol) en THF (16 mL). Después del añadido, se calentó la mezcla de reacción a -32 ºC y se agitó durante 12 h. Después de este tiempo, se añadió 3N NaOH (18 mL) seguido de H_2O_2 (18 mL) y se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción a TA durante 30 min y se extrajo con etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hepato) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermedio 38: (R)-1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol



Etapa 1: una solución de ácido 2,4-dibromo-benzoico, (2.3 g, 18.8 mmol), ácido fenilborónico (5 g, 17.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (818 mg, 8.9 mmol) y LiOH (1.65 g, 39.3 mmol) en una mezcla 1:1 de NMP/agua (100 mL) se calentó a 70 ºC durante 2 d. Después de este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción a TA y se ajustó la mezcla de reacción a pH = 4-5 con 3 N HCl. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/PE 10:1 a 1:1) para dar ácido 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico como un aceite incoloro.

Etapa 2: a una solución de ácido 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (5 g, 18.2 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió $SOCl_2$ (10 mL) por goteo. Se calentó la mezcla de reacción a 70 ºC durante 2 h y se enfrió a TA. Se concentró la mezcla, se ajustó a pH= 7-8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/PE 50:1) para dar 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

Etapa 3: se enfrió una solución de 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (2.2 g, 6.9 mmol) en THF (50 mL) a 0 ºC. Se añadió $LiAlH_4$ (380 mg, 10 mmol) lentamente. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, después se le añadió agua (1 mL) lentamente para inactivar la reacción. Se retiró el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar (5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol como un sólido blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 4: a una solución de (5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol (2.0 g, 8.4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (4.3 g, 10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado resultante al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc:PE = 1:50) proporcionó 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído como un aceite incoloro.

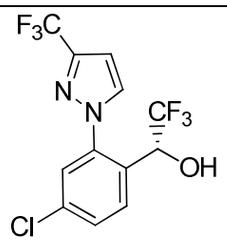
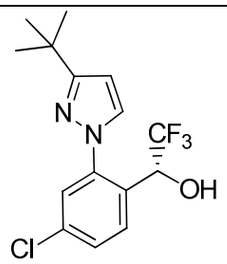
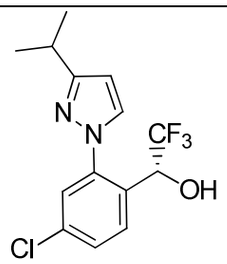
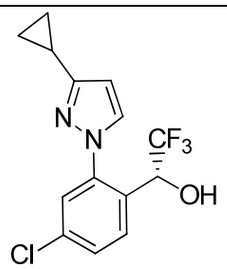
Etapa 5: a una solución de 5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (1.9 g, 7.3 mmol) se le añadió $TMSCF_3$ (1.2g, 8.7 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a 0 ºC. A esta solución se le añadió TBAF (1.46 mL, 1M en THF) y se calentó la mezcla de

reacción a TA durante 3 h. Después de este tiempo, se trató la mezcla con 3 N HCl (5 mL) y se agitó durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc:PE = 1:10) para dar 1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol como un aceite incoloro.

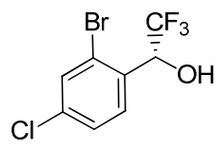
Etapa 6: a una solución de 1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetano (1.8 g, 5.5 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (3g, 7.1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se filtraron los sólidos. Se concentró el filtrado resultante al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc:PE = 1:50) proporcionó 1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona como un aceite incoloro.

Etapa 7: 1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (1.3 g, 3.9 mmol) en CH_3CN (10 mL) se redujo al alcohol quiral utilizando el catalizador de iridio quiral (MÉTODO A) a TA. Se cargó la mezcla de reacción con formato de potasio (725 mg, 8.6 mmol) y se agitó la mezcla a 40 ºC durante 12 h. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc:PE = 1:10) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

Utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 3, (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol, se prepararon los siguientes alcoholes (intermedios 39-42) que se muestran en la tabla abajo partiendo de pirazol sustituido adecuadamente.

N.º	Nombre	Estructura	LCMS (MH+)
Intermedio 39	(R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol		345
Intermedio 40	(R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol		334
Intermedio 41	(R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol		319
Intermedio 42	(R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol		317

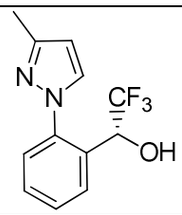
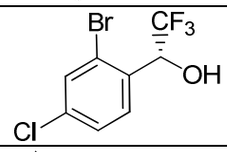
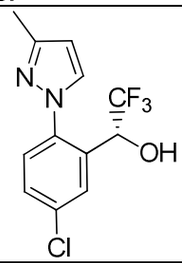
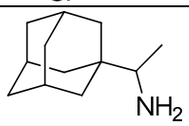
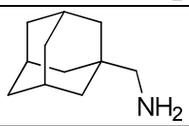
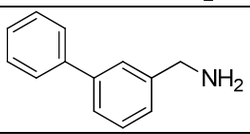
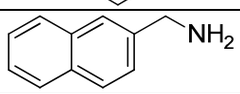
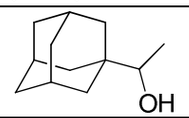
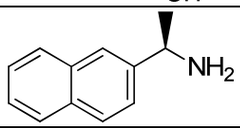
Intermedio 43: (R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

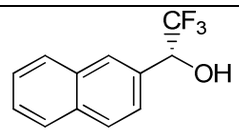
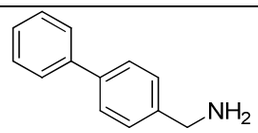
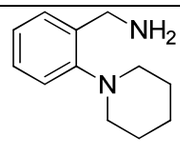
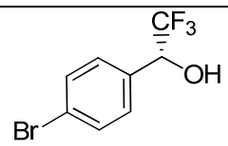


Se preparó una solución de dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III) ($[Cp^*IrCl_2]_2$, 14 mg, 0.02 mmol) y (*1R*,*2R*)-(-)-(4-toluenosulfonil)-1,2-difeniletilendiamina (14 mg, 0.04 mmol) en agua (7 mL) a TA. Se calentó la mezcla resultante a 40 ºC durante 3 h para proporcionar una solución anaranjada homogénea. A esta solución de catalizador activo a 40 ºC se le añadió formato de potasio (143 mg, 171 mmol) y una solución de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (CAS# 1033805-23-0, 98 mg, 0.34 mmol) en CH_3CN (70 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 40 ºC durante 2 h y se enfrió a TA y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con MTBE y se secaron las capas orgánicas

combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

Los siguientes alcoholes y aminas en la tabla abajo son útiles para preparar los compuestos de la invención. Están disponibles a nivel comercial o se pueden preparar mediante los procedimientos de síntesis conocidos. Se proporcionan los números de registro CAS para cada uno.

N.º	Nombre	N.º de registro CAS	Estructura	Ej. N.º
21	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etanol	1033805-15-0		10a y 10e
22	(R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol	1033805-25-2		34a-34ae
23	(R)-1-(5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol	1033805-72-9		10k
24	1-(adamantan-1-il)etanamina	13392-28-4		38
25	(adamantan-1-il)metanamina	17768-41-1		41c
26	[1,1'-bifenil]-3-ilmetanamina	177976-49-7		39d
27	naftalen-2-ilmetanamina	2018-90-8		39a
28	1-(adamantan-1-il)etanol	26750-08-3		41c
29	(R)-1-(naftalen-2-il)etanamina	3906-16-9		39e

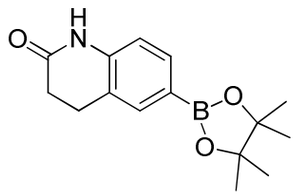
30	(R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-2-il)etanol	68200-42-0		59b
31	[1,1'-bifenil]-4-ilmetanamina	712-76-5		39b
32	(2-(piperidin-1-il)fenil)metanamina	72752-54-6		41a
33	(R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol	80418-12-8		55a-55db

N.º = número de intermedio; Ej. N.º = utilizado en la preparación de los siguientes ejemplos

Preparación de ácidos borónicos y ésteres

Los ácidos borónicos y ésteres utilizados en los acoplamientos de biarilo o bien están disponibles a nivel comercial o se pueden sintetizar fácilmente a partir del bromuro correspondiente utilizando los métodos de síntesis de rutina. El siguiente intermedio 34 es un ejemplo representativo.

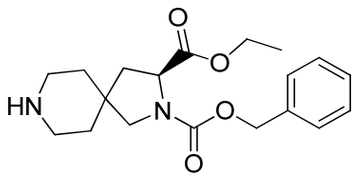
Intermedio 34: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



A una solución de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0.89 mmol) en 5 mL de acetonitrilo se le añadió pinacoldiboro (300 mg, 1.2 mmol), $Pd(dppf)_2Cl$ (30 mg, 0.09mmol), KOAc (250 mg, 2.1 mmol) y trietilamina (1 mL). Se calentó la reacción a 87 ºC durante 24 h y se enfrió a TA. Se filtraron los sólidos y se retiró el disolvente al vacío, se extrajo con EtOAc, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Se retiró el disolvente al vacío para proporcionar un sólido blancuzco que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de ésteres amino espirocíclicos

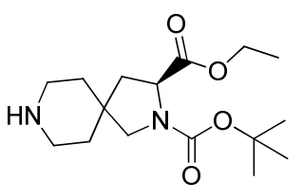
Intermedio 35: 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo



Etapa 1: 2,8-diazaspiro[4.5]decano-3,8-dicarboxilato de (3S)-8-terc-butilo 3-etilo [ejemplo 24 en la publicación de patente estadounidense N.º 2012/0101280] (50 g, 160 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL) y Et_3N (51.7 g, 512 mmol) se enfrió a 0 ºC. Se añadió por goteo cloroformato de bencilo (34.1 g, 205 mmol) y se agitó la mezcla a 0 ºC durante 3 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con CH_2Cl_2, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de (S)-2-bencilo 8-terc-butilo 3-etilo como un aceite amarillo claro que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: a una solución de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3,8-tricarboxilato de (S)-2-bencilo 8-terc-butilo 3-etilo (79 g, 160 mmol, etapa 1) en CH_2Cl_2 (400 mL) se le añadió TFA (182 g, 1600 mmol) por goteo a TA. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h y se concentró al vacío. Se inactivó el residuo con $NaHCO_3$ saturado y se añadió $NaHCO_3$ sólido hasta que no se observó más evolución del gas. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se concentraron las capas orgánicas combinadas al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Intermedio 36: 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo

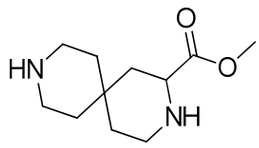


Etapa 1: se agitó 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (2.4 g, 6.9 mmol) en HCl/dioxano (50 mL, 3.3 N) durante 2 h a TA. Se retiró el disolvente al vacío para proporcionar clorhidrato de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: a una solución de clorhidrato de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo y BOC_2O (1.5 g, 6.9 mmol) en EtOH (50 mL) se

le añadió Pd/C (10%, 2.4 g) y HOAc (cat.). Se desgasificó la mezcla y se cubrió con H_2, se agitó a 45 ºC a 50 psi de H_2 durante 12 h. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido viscoso.

Intermedio 37: 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxílico, éster de 3-[(4-metoxifenil)metil]-9-(fenilmetil)-metilo [CAS# 1314388-32-3] (50 mg, 0.12 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió una cantidad catalítica de TFA. Se hidrogenó la mezcla utilizando un aparato H-cube bajo 2 ciclos a 80 ºC/80 bar. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se utilizó directamente.

<u>Métodos de síntesis generales</u>

Métodos para la eliminación del grupo protector N-carbobenciloxi (N-CBZ)

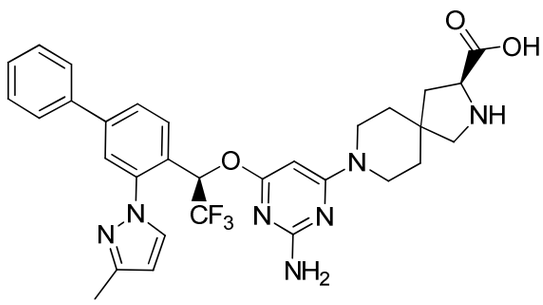
Método A - Hidrogenación sobre Pd/C: a una solución de un compuesto protegido con N-CBZ (1 eq.) en EtOAc se le añadió HOAc (100 µL) y 5 % (p/p) Pd/C (5 % molar). Se desgasificó la mezcla de reacción, se cubrió con H_2 (balón) 3 veces, se agitó a TA durante 2 h. Se filtró la reacción a través de una almohadilla de celite que se enjuagó con 1:9 MeOH:EtOAc. Se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (H_2O:HOAc: 99:1 a MeOH:AcOH 99:1).

Método B - Desalquilación con TMSI: a una solución de un compuesto protegido con N-CBZ (1 eq.) en CH_3CN se le añadió una solución de TMSI (2.2 eq.) en CH_3CN (0.2 M). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se inactivó con 1 N HCl a pH 1. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (H_2O:HOAc: 99:1 a MeOH:AcOH 99:1).

Hidrólisis de ésteres general con hidróxido de litio: a una solución de un compuesto de éster etílico (1 eq.) en THF (0.18 M) y agua (1.4 M) se le añadió LiOH-H_2O (10 eq.). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se añadió agua y se ajustó el pH a 6.5 con 1 N HCl. Se retiró THF al vacío, se precipitó el sólido, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el ácido carboxílico correspondiente.

Se aislaron los compuestos de los ejemplos ya sea en la forma zwiteriónica neutra o como un TFA o sal HCl.

Ejemplo 1u: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (160 mg, 0.2 mmol, intermedio 1) en dioxano (2 mL) se le añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (100 mg, 0.16 mmol) y Cs_2CO_3 (48 g, 0.16 mmol). Se calentó la reacción a 80 ºC durante 16 h, se enfrió a TA y se filtró. Se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de CH_2Cl_2 y heptano, se concentró a la mitad del volumen, se filtró y se concentró nuevamente al vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/heptano) proporcionó 4-[(1R)-1-[4-bromo-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-6-cloro-pirimidin-2-amina como un sólido blancuzco.

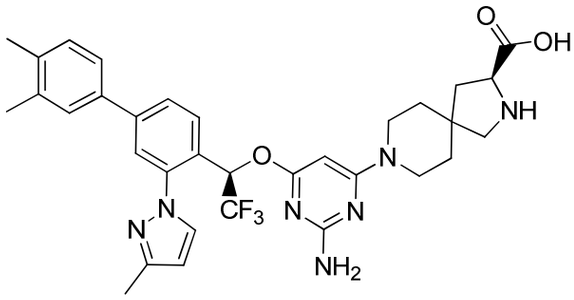
Etapa 2: a una solución de 4-[(1R)-1-[4-bromo-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]-6-cloro-pirimidin-2-amina (125 mg, 0.3 mmol, etapa 1) en dioxano (3 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (95 mg, 0.3 mmol) y Na_2CO_3 (182 mg, 0.35 mmol). Se calentó la reacción a 90 ºC durante 130 h, se enfrió a TA, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (300 mg, 0.4 mmol, etapa 2) en etanol (2 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió ácido fenilborónico (143 mg, 0.8 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (41 mg, 0.058 mmol) y Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol). Se calentó la reacción a 60 ºC durante 16 h, se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 4: se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (240 mg, 0.4 mmol, etapa 3) en EtOAc (5 mL) utilizando un aparato H-Cube y un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo.

Etapa 5: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (50 mg, 0.08 mmol) de la etapa 4 en THF (2.0 mL) y agua (0.2 mL), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (58 mg, 0.05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se neutralizó la solución con 1 N HCl y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco como la forma zwiteriónica.

Ejemplo 1m: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



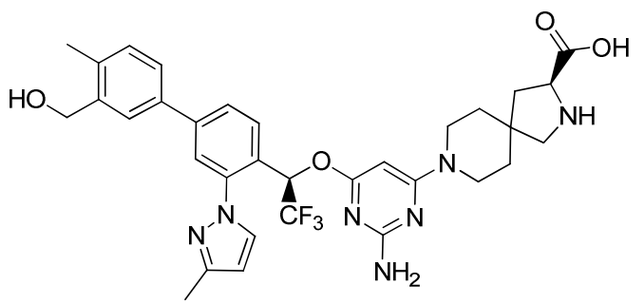
Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (etapa 2, ejemplo 1u) (300 mg, 0.4 mmol, etapa 2) en etanol (2 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (120 mg, 0.8 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (41 mg, 0.058 mmol) y Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol). Se calentó la reacción a 60 ºC durante 16 h, se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (220 mg, 0.3 mmol)

en EtOAc (5 mL) utilizando un aparato H-Cube y un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (50 mg, 0.08 mmol) de la etapa 2 en THF (2.0 mL) y agua (0.2 mL), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (58 mg, 0.05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se neutralizó la solución con 1 N HCl y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco como la forma zwiteriónica.

Ejemplo 1cq: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



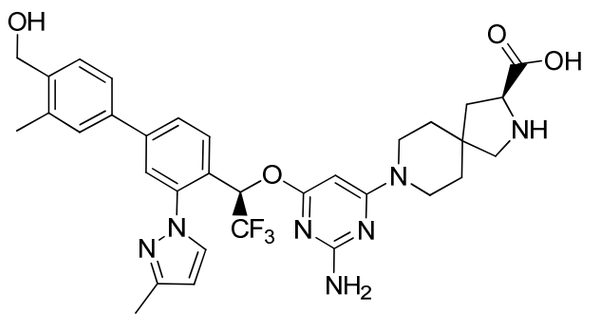
Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (etapa 2, ejemplo 1u) (300 mg, 0.4 mmol, etapa 2) en etanol (2 mL) y agua (0.5 mL) se le añadió ácido (3-(hidroximetil)-4-metilfenil)borónico (CAS# 1451391-54-0; 120 mg, 0.7 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (41 mg, 0.058 mmol) y Cs_2CO_3 (390 mg, 1.2 mmol). Se calentó la reacción a 60 ºC durante 16 h, se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-carboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (200 mg, 0.24 mmol) en EtOAc (5 mL) utilizando un aparato H-Cube y un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. La purificación en gel de sílice

de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (50 mg, 0.08 mmol) de la etapa 2 en THF (2.0 mL) y agua (0.2 mL), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (58 mg, 0.05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h, se neutralizó la solución con 1 N HCl y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco como la forma zwiteriónica.

Ejemplo 1cr: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1cq) utilizando ácido (4-(hidroximetil)-3-metilfenil)borónico (CAS# 1218790-88-5).

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 1a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1u). En general, se utilizó ácido borónico para realizar los siguientes análogos, sin embargo, cuando no estaba disponible, se utilizó el boronato correspondiente.

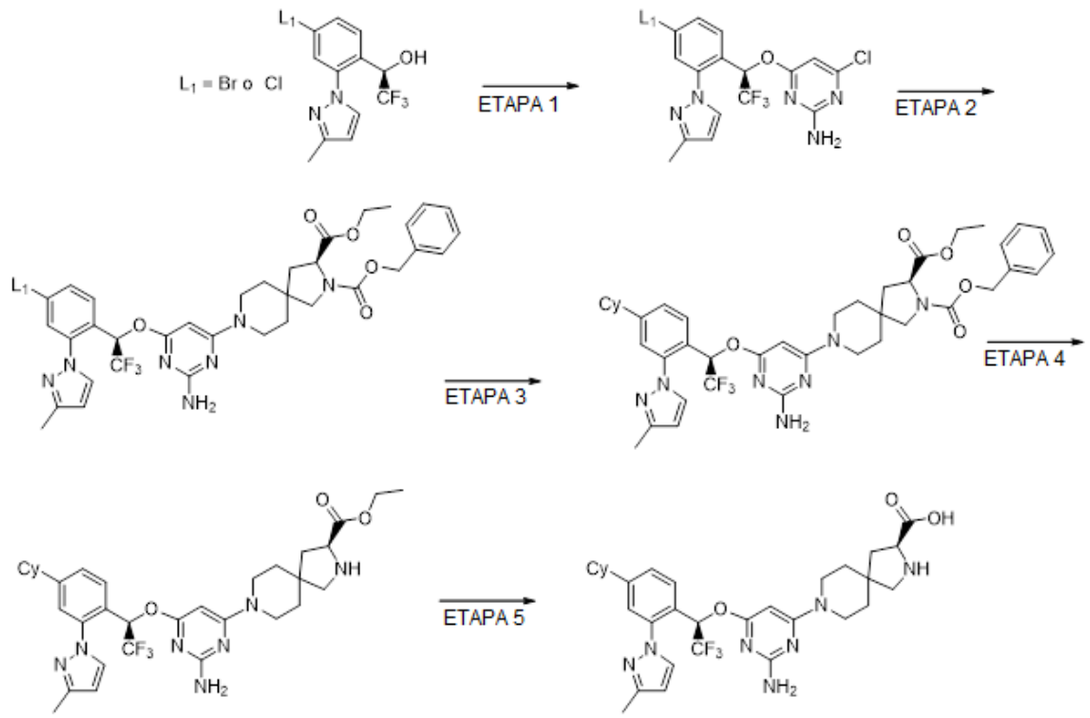
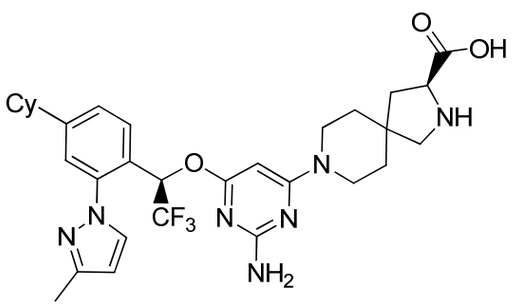
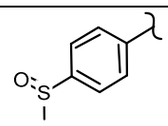
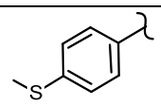
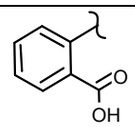
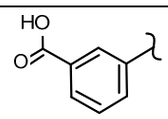
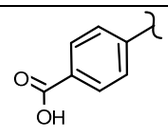
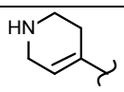
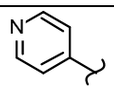
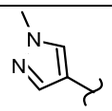
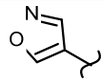
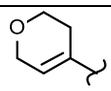
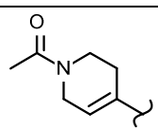
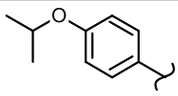
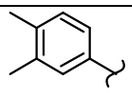
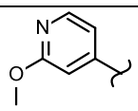
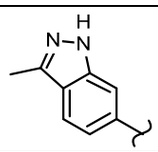
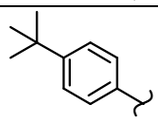
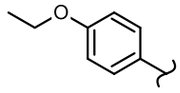
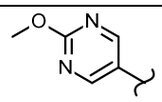
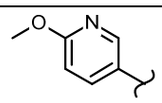
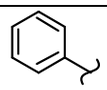
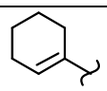
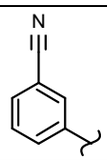
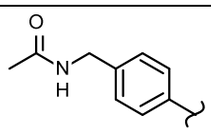
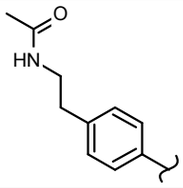


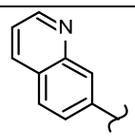
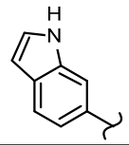
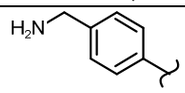
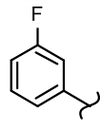
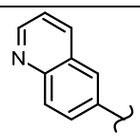
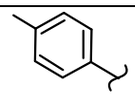
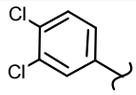
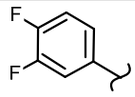
Tabla 1a.

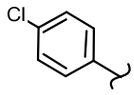
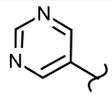
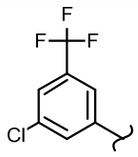
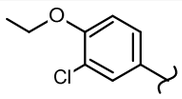
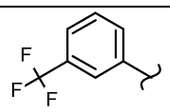
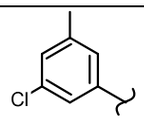
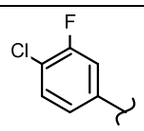
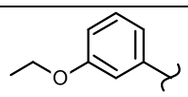


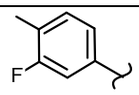
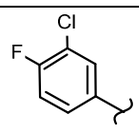
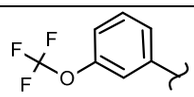
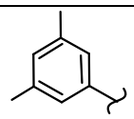
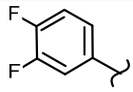
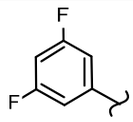
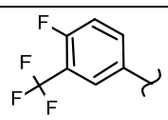
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
1a		ácido (3S)-8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfinil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	671
1b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il) etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	655
1c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
1d		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652.5
1e		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652.6
1f		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	613.5
1g		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	609.6
1h		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	612.6

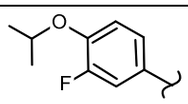
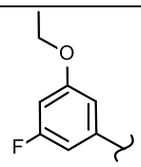
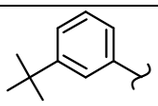
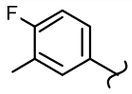
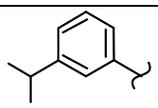
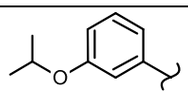
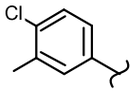
1i		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoxazol-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	599.6
1j		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	614.6
1k		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	655.7
1l		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	666.7
1m		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	636.7
1n		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639.6
1o		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	662.3
1p		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	664.8

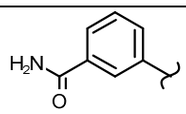
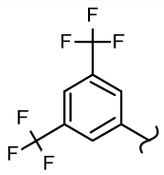
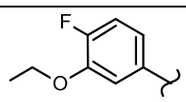
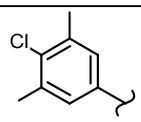
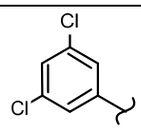
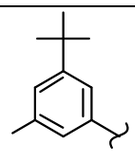
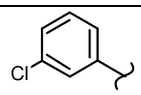
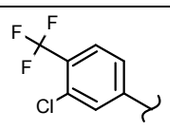
1q		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652.7
1r		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639.6
1s		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639.6
1u		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	608.6
1v		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	636
1w		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	633
1x		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(acetamidometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	679
1y		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(2-acetamidoetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	693

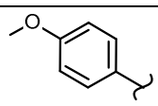
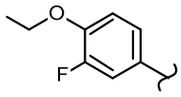
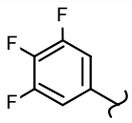
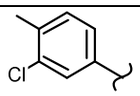
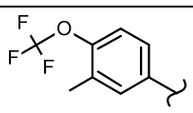
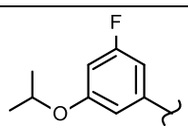
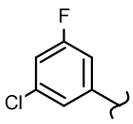
1z		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	659
1aa		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	567
1ab		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(aminometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	637
1ac		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	626
1ad		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	659
1ae		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	622
1af		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	677
1ag		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644

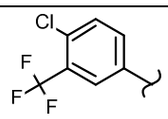
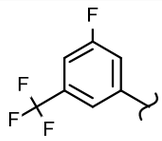
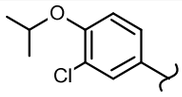
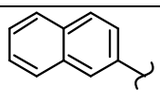
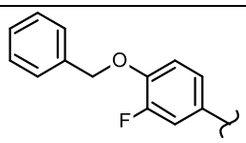
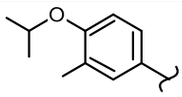
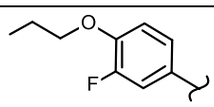
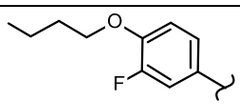
1ah		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	643
1ai		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	610
1ak		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	711
1al		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	687
1am		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	676
1an		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	657
1ao		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	661
1ap		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652

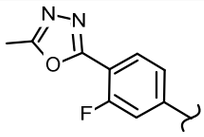
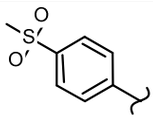
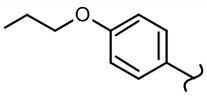
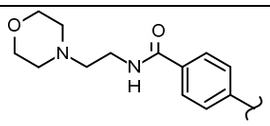
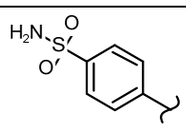
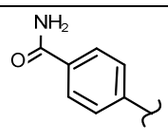
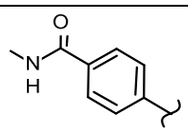
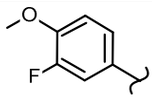
1aq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
1ar		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	661
1as		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	692
1at		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	637
1au		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644
1av		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644
1aw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	694

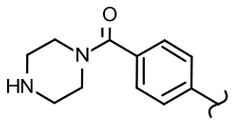
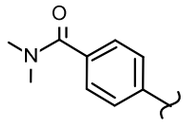
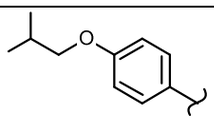
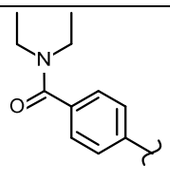
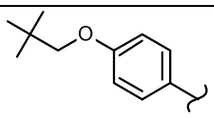
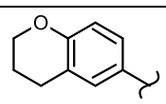
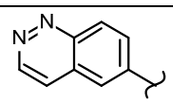
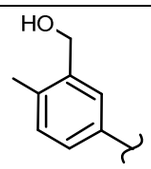
1ax		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	684
1ay		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	670
1az		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	664
1ba		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
1bb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	650
1bc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	666
1bd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	656

1be		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	651
1bf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	744
1bg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	670
1bh		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	671
1bi		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	677
1bj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	778
1bk		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	642
1bl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	711

1bm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	638
1bn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	670
1bo		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	662
1bp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	657
1bq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	706
1br		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	684
1bs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	661

1bt		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	710
1bu		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	694
1bv		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	701
1bw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	659
1bx		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(benciloxi)-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	733
1by		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	681
1bz		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	685
1ca		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	698

1cb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	709
1cc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	687
1cd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	668
1ce		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	764
1cf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	689
1cg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
1ch		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	666
1ci		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	657

1cj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	721
1ck		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	680
1cl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isobutoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	681
1cm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	707
1cn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(neopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	695
1co		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	665
1cp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	661
1cq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652

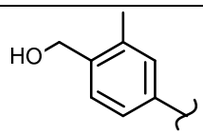
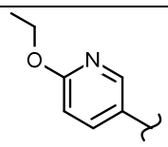
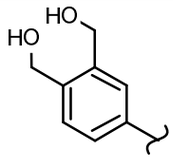
1cr		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	653
1cs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	654
1ct		ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-bis(hidroximetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	669

Tabla 1b.

Datos de 1H NMR para los compuestos de la tabla 1a

Ej. N.º	**1H NMR**
1a	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 3H), 1.68 (q, J = 6.3 Hz, 4H), 2.10 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.79 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (m, 8H)
1b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (m, 3H), 1.60 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.13 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 22.1, 9.7 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.4 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.68 (q, J = 6.8, 5.6 Hz, 4H), 2.4 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.85 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.79 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.44 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 6.5 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 7.95 (m, 5H), 8.1 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.4(m, 2H)

1d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.68 (dt, J = 9.0, 5.8 Hz, 4H), 2.09 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.08 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H)
1e	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.68 (dt, J = 9.0, 5.8 Hz, 4H), 2.09 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.08 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H)
1f	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.47 - 1.69 (m, 4 H) 1.97 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 - 2.35 (m, 1 H) 2.37 (d, J=0.34 Hz, 0 H) 2.66 - 2.81 (m, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 3.41 - 3.72 (m, 4 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.99 - 4.13 (m, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.32 (d, J=0.39 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 2 H) 6.67 - 6.79 (m, 1 H) 7.49 (d, J=1.81 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 7.72 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
1g	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.49 - 1.69 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.47, 7.03 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.42, 9.32 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 3.12 (d, J=12.00 Hz, 1 H) 3.25 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.76 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=9.13, 7.17 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.44 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.87 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.89 (s, 2 H) 8.02 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.57 - 8.69 (m, 2 H)
1h	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 - 1.84 (m, 5 H) 2.10 (dd, J=13.62, 8.49 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.76, 8.88 Hz, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.73 - 3.91 (m, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 4.53 (t, J=8.64 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.81 (q, J=5.94 Hz, 1 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 7.71 - 7.78 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H)
1i	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 - 1.40 (m, 5 H), 1.60-1.65 (m, 8 H), 2.40 (m, 5 H) 2.47 (dd, J=13.76, 8.88 Hz, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.73 - 3.91 (m, 4 H) 3.94 (s, 3 H) 4.53 (t, J=8.64 Hz, 1 H), 5.6 (s, 1H), 6.42 (d, J=2.39 Hz, 2 H) 6.70 (m, 1 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 7.71 - 7.78 (m, 1 H) 7.90 - 7.96 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H)
1j	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 - 1.86 (m, 4 H) 2.01 - 2.20 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.43 - 2.61 (m, 3 H) 3.61 - 3.75 (m, 2 H) 3.86 (s, 4 H) 3.93 (t, J=5.44 Hz, 2 H) 4.25 - 4.37 (m, 2 H) 4.49 - 4.69 (m, 1 H) 6.42 (d, J=2.24 Hz, 2 H) 6.52 (br. s., 1 H) 6.77 - 6.88 (m, 1 H) 7.51 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 7.91 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

1k	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.72 (d, J=18.21 Hz, 4 H) 2.09 (dd, J=13.62, 8.49 Hz, 1 H) 2.18 (d, J=14.50 Hz, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.48 (dd, J=13.64, 8.91 Hz, 1 H) 2.58 (br. s., 1 H) 2.66 (br. s., 1 H) 3.60 - 3.95 (m, 6 H) 4.24 (br. s., 2 H) 4.55 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 6.33 (br. s., 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.46 (br. s., 1 H) 6.75 - 6.87 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 2 H) 7.92 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
1l	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J=6.05 Hz, 6 H) 1.49 (d, J=5.47 Hz, 4 H) 1.70 - 1.86 (m, 1 H) 1.98 - 2.15 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.69 (d, J=11.13 Hz, 1 H) 2.93 (s, 1 H) 3.35 - 3.52 (m, 2H) 3.53 - 3.64 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.68 - 6.82 (m, 1 H) 6.93 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.44 - 7.58 (m, 3 H) 7.64 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.67 - 7.78 (m, 1 H) 7.93 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
1m	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 (d, J=5.47 Hz, 4 H) 1.71 - 1.86 (m, 1 H) 2.01 - 2.17 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 2.64 - 2.78 (m, 1 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.36 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.79 (m, 3 H) 5.73 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.69 - 6.87 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.59 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.96 (d,J=2.15 Hz, 1 H)
1n	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 (d, J=5.86 Hz, 4 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 2.04 - 2.17 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.64 - 2.76 (m, 1 H) 2.91 - 3.04 (m, 1 H) 3.38 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.74 (m, 3 H), 3.95 (s, 3 H) 5.72 (s, 1 H) 6.44 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.79 - 6.92 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.74 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 2 H) 8.02 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.15 - 8.25 (m, 1 H)
1o	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (br. s., 4 H) 2.02 - 2.17 (m, 1 H) 2.24 - 2.39 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.53 - 2.66 (m, 4 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.40 - 3.59 (m, 2 H) 3.61- 3.80 (m, 2 H) 4.00 - 4.18 (m, 1 H) 5.77 (s, 1 H) 6.45 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.75 - 6.90 (m, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 1 H) 7.73 (d, J=4.10 Hz, 2 H) 7.77 - 7.89 (m, 4 H) 8.01 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
1p	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 - 1.42 (m, 9 H) 1.60 (br. s., 4 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.42 (s, 4 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.41 - 3.79 (m, 4 H) 4.02 - 4.17 (m, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.73 - 6.88 (m, 1 H) 7.51 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.57 - 7.69 (m, 3 H) 7.78 (s, 2 H) 7.98 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
1q	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.41 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.60 (br. s., 4 H) 1.95 - 2.14 (m, 1 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 3.14 (s, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 2 H) 3.99 - 4.20 (m, 3 H) 5.77 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.71 - 6.85 (m, 1H) 7.00 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.52 - 7.65 (m, 3 H) 7.72 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.97 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

1r	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (d, J=4.88 Hz, 4 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.16 (s, 1 H) 3.26 (s, 1H) 3.41 - 3.59 (m, 2 H) 3.60 - 3.78 (m, 2 H) 3.99 - 4.19 (m,4 H) 5.76 (s, 1 H) 6.45 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.82 - 6.96 (m, 1 H) 7.74 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.03 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.92 (s, 2 H))
1s	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (br. s., 4 H) 2.01 - 2.14 (m, 1 H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.41 (s, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.40 - 3.59 (m, 2 H) 3.67 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.09 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=6.44 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 1 H) 7.93 - 8.07 (m, 2 H) 8.45 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
1u	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.42 - 1.74 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.50, 7.20 Hz, 1 H) 2.40 (s, 4 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.38 - 3.59 (m, 2 H) 3.59 - 3.78 (m, 2 H) 4.11 (dd, J=9.10, 7.25 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.74 - 6.86 (m, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 3 H) 7.71 - 7.77 (m, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.97 (d, J=2.00 Hz, 1 H)
1v	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 (t, J=7.59 Hz, 3 H) 1.50 - 1.69 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.42, 7.13 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=13.45, 9.20 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.72 (q, J=7.61 Hz, 2 H) 3.08 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.78 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.13, 7.17 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.71 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
1w	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 - 1.64 (m, 4 H) 1.96 (s, 2 H) 2.04 (dd, J=13.23, 7.32 Hz, 1 H) 2.25 - 2.34 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.09 (d, J=11.67 Hz, 1 H) 3.23 (d, J=11.81 Hz, 1 H) 3.38 - 3.56 (m, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 2 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.88 (m, 4 H) 7.96 - 8.02 (m, 2 H) 8.08 (t, J=1.59 Hz, 1 H)
1x	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.49 - 1.64 (m, 4 H) 1.97 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.04 (dd, J=13.35, 7.15 Hz, 1 H) 2.29 (dd, J=13.47, 9.18 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 2 H) 3.39 - 3.73 (m, 4 H) 4.05 (dd, J=9.18, 7.22 Hz, 1 H) 4.38 (s, 2 H) 5.73 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.71 - 7.81 (m, 2 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

1y	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J=4.44 Hz, 4 H) 1.89 (s, 3 H) 1.97 (s, 4 H) 2.04 (dd, J=13.37, 7.13 Hz, 1 H) 2.29 (dd, J=13.28, 9.18 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.82 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.06 - 3.25 (m, 2 H) 3.40 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.43 - 3.73 (m, 4 H) 4.05 (dd, J=9.18, 7.27 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.77 (q, J=6.80 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.30 Hz, 2 H) 7.57 - 7.63 (m, 3H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
1z	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 - 1.61 (m, 4 H) 1.97 (s, 3 H) 2.04 (dd, J=13.32, 7.03 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.59, 9.30 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 3.40 - 3.72 (m, 4 H) 4.06 (dd, J=8.91, 7.25 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.85 (q, J=6.51 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.27, 4.32 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.85 - 7.99 (m, 3 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.39 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.30, 1.66 Hz, 1 H)
1aa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (d, J=4.69 Hz, 4 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.24 - 2.39 (m, 1 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 3.38 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.75 (m, 2 H) 3.99 - 4.14 (m, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 6.46 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.58 - 6.71 (m, 1 H) 7.27 (d, J=3.12 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.54 - 7.66 (m, 4 H) 7.70 (d, J=8.20 Hz, 2 H)
1ab	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.62 (m, 4 H) 1.92 (s, 5 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 2.27 (dd, J=13.42, 9.22 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 3.39 - 3.73 (m, 4 H) 4.00 - 4.08 (m, 1 H) 4.13 (s, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.78 (q, J=6.49 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.30 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=1.66 Hz, 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 4 H) 7.97 (d, J=2.25 Hz, 1 H)
1ac	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 - 1.70 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.37, 7.13 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.28, 9.37 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 3.08 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.39 - 3.78 (m, 4 H), 4.01 - 4.19 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=6.64 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 3 H) 7.65 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 1 H) 8.00 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
1ad	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 - 1.68 (m, 4 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.42 - 3.60 (m, 2 H) 3.62 - 3.80 (m, 2 H) 3.98 - 4.12 (m, 1 H) 5.73 - 5.86 (m, 1 H) 6.38 - 6.53 (m, 1 H) 6.80 - 6.96 (m, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 1 H) 7.82 - 7.93 (m, 2 H) 7.93 - 8.00 (m, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.28 - 8.38 (m, 1 H), 8.42 - 8.55 (m, 1 H) 8.80 - 8.97 (m, 1 H)

1ae	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 1.57 (q, J = 8.1, 5.5 Hz, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.38 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 2.99 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.2, 13.1, 6.1 Hz, 3H), 3.65 (dd, J = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1af	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.90 (m, 1H), 1.27 (m, 5H), 1.51 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1ag	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.39 (s, 8H), 3.12 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.64 (s, 4H), 4.11 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.65 (m, 6H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H)
1ah	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.57 (t, J = 5.3 Hz, 5H), 2.04 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.34 (m, 5H), 3.09 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 25.5, 12.5 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.76 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1ai	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.91 (tt, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 1.32 (m, 3H), 1.58 (h, J = 5.2, 4.4 Hz, 8H), 1.99 (m, 2H), 2.25 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 3.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.48 (ddt, J = 21.1, 13.0, 5.9 Hz, 5H), 3.62 (dt, J = 11.3, 6.3 Hz, 4H), 3.98 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.90 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 7.86 (m, 6H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 9.15 (d, J = 11.9 Hz, 6H)
1ak	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.67 (dt, J = 11.3, 5.3 Hz, 4H), 2.08 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.40 (m, 4H), 3.25 (q, J = 11.8, 9.3 Hz, 3H), 3.67 (m, 4H), 4.43 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 2H)

1al	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.02 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 22.4, 13.7 Hz, 3H), 3.65 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1am	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.92 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 22.2, 15.6 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 7.99 (m, 3H)
1an	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.57 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.00 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.1, 9.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 9.1 Hz, 6H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.8, 13.2, 6.0 Hz, 2H), 3.62 (h, J = 7.1, 6.4 Hz, 3H), 4.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 9H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1ao	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 2H), 1.55 (q, J = 7.5, 5.1 Hz, 4H), 1.94 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.46 (ddt, J = 20.2, 13.0, 5.9 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 13.7, 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1ap	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 4H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (ddt, J = 25.1, 13.2, 5.8 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 2H), 4.10 (dq, J = 14.0, 7.7, 7.0 Hz, 3H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

1aq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 4H), 1.58 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 21.1, 12.9, 5.8 Hz, 3H), 3.68 (ddt, J = 18.9, 12.4, 6.2 Hz, 3H), 4.07 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1ar	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1as	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.60 (m, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (dq, J = 24.6, 7.3, 6.5 Hz, 2H), 3.66 (dt, J = 11.7, 6.2 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1at	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.97 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.37 (d, J = 18.2 Hz, 9H), 2.98 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.5, 13.0, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1au	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 4H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.67 (dt, J = 12.0, 6.4 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (ddt, J = 8.1, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1av	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (dt, J = 6.7, 3.0 Hz, 4H), 1.98 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.5, 13.2, 5.9 Hz, 2H), 3.65 (dq, J = 11.1, 5.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (tt, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

1aw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.30 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.51 (q, J = 6.5, 5.7 Hz, 5H), 1.77 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.0, 8.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.62 (dt, J = 16.7, 6.6 Hz, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.01 (m, 3H)
1ax	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 2H), 1.32 (m, 13H), 1.57 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.01 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.66 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1ay	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 4H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.49 (ddt, J = 25.3, 13.1, 5.9 Hz, 2H), 3.66 (dq, J = 12.1, 5.6 Hz, 2H), 4.07 (dq, J = 12.7, 7.2 Hz, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1az	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.90 (m, 1H), 1.36 (s, 13H), 1.59 (m, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.33 (dt, J = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.53 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.76 (m, 5H), 4.83 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1ba	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.59 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.34 (m, 7H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.68 (dt, J = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.59 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 8.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.96 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

1bc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.29 (m, 9H), 1.55 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 1.99 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.9, 13.0, 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.64 (hept, J = 5.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 5.3, 1.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 27.1, 12.8, 5.9 Hz, 2H), 3.66 (dq, J = 13.8, 6.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1be	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 1.59 (t, J = 5.8 Hz, 7H), 2.05 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 2H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 5H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.50 (dq, J = 23.7, 7.4, 6.5 Hz, 4H), 3.67 (dq, J = 13.1, 6.4 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.84 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.88 (m, 7H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.19 (t, J = 1.9 Hz, 2H)
1bf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (dq, J = 23.5, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.0, 7.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H)
1bg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.64 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 2.08 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.59 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.41 (d, J = 9.6 Hz, 9H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.49 (ddt, J = 20.7, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 3.65 (dt, J = 13.2, 7.2 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

1bi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (m, 4H), 1.99 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.48 (dq, J = 23.5, 7.1, 6.6 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 7.73 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 1H), 1.34 (s, 10H), 1.61 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.39 (m, 7H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 2H), 1.58 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.00 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (ddd, J = 20.9, 14.0, 6.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 1.54 (d, *J*=2.93 Hz, 4 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 2.09 - 2.24 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.79 - 2.93 (m, 1 H), 2.99 - 3.14 (m, 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 2 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 5.74 (s, 1 H), 6.41 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H), 6.70 - 6.84 (m, 1 H), 6.99 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.50 - 7.63 (m, 3 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 7.95 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
1bn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.58 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

1bo	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.49 (ddd, J = 24.6, 12.8, 5.8 Hz, 2H), 3.66 (dq, J = 12.7, 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.39 (m, 7H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.52 (dq, J = 25.3, 6.3 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.59 (m, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 13.7 Hz, 7H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 31.7, 10.3 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.89 (s, 17H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.76 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1br	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.90 (s, 1H), 1.29 (m, 8H), 1.60 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 4.11 (dt, J = 21.0, 7.6 Hz, 1H), 4.65 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dt, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.09 (s, 1H), 0.90 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.05 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.6, 9.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.61 (m, 5H), 4.08 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1bt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.58 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 2H)

1bu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 21.1, 13.3, 6.0 Hz, 2H), 3.67 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.80 (m, 5H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 7H), 1.55 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.98 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.8, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.67 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 11H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.71 (m, 4H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1bw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.95 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 19.9, 12.9, 5.9 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 10H), 5.77 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.83 (m, 7H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H)
1bx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (m, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 4H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 13.7, 6.2 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 7H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1by	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 6H), 1.58 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 20.8, 13.6, 5.9 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

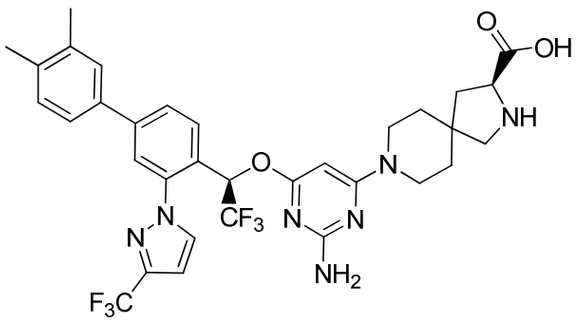
1bz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.58 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.83 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 21.8, 12.6, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.1, 6.4 Hz, 3H), 4.97 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1ca	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.53 (m, 6H), 1.79 (dq, J = 8.6, 6.5 Hz, 2H), 1.93 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.0, 13.0, 5.9 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1cb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (s, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 8H), 2.06 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 8H), 2.65 (s, 5H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.89 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 7.80 (m, 10H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H)
1cc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.99 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.3, 12.8, 5.9 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.89 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (m, 3H)
1cd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.51 (q, J = 6.5, 5.7 Hz, 4H), 1.80 (h, J = 6.7, 6.1 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1ce	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 16.9 Hz, 4H), 1.57 (s, 5H), 2.02 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 6H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.56 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70 (m, 7H), 4.02 (s, 1H), 4.98 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

1cf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 6H), 1.55 (m, 5H), 1.93 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.19 (qd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 13.7, 6.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 8.00 (m, 3H)
1cg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.58 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 28.3, 12.4, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 13.1, 8.1 Hz, 4H), 7.99 (m, 3H)
1ch	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 5.8 Hz, 5H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.15 (d, J = 24.6 Hz, 6H), 3.27 (m, 1H), 3.52 (dt, J = 24.6, 8.3 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (m, 6H)
1ci	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 21.1, 12.5, 5.6 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1cj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.01 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 3.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.65 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.02 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (m, 5H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1ck	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 6.8, 6.0 Hz, 4H), 1.78 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 2.07 (dd, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.63 (q, J = 7.9, 7.5 Hz, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H)

1cl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.29 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 2.05 (ddd, J = 13.7, 7.0, 3.9 Hz, 2H), 2.36 (m, 4H), 3.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 25.5, 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 8H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1cm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55 (q, J = 4.8 Hz, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.87 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.54 (dddd, J = 37.2, 30.6, 15.1, 5.9 Hz, 6H), 3.84 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1cn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.84 (s, 3H), 1.06 (s, 10H), 1.30 (m, 1H), 1.56 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.00 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.4, 13.0, 5.9 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
1co	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.55 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.98 (m, 3H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.5, 13.0, 5.9 Hz, 2H), 3.64 (dt, J = 13.8, 5.9 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
1cp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (m, 3H), 8.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H)
1cq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.67 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 14.0 Hz, 6H), 2.05 (s, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.29 (s, 3H)

1cr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (s, 2H), 7.74 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.62 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 5H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.65 (s, 3H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 7.9 Hz, 10H), 2.29 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 5.6 Hz, 7H), 1.30 (d, J = 13.4 Hz, 5H)
1cs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (q, J = 3.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 25.9, 11.9 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.56 (s, 4H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (s, 1H).

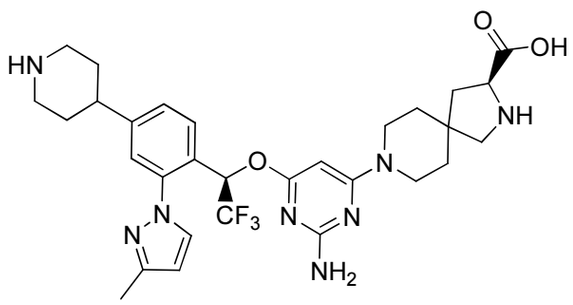
Ejemplo 1cp: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1u) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (br. s., 4 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.18 - 2.27 (m, 1 H) 2.33 (d, J=11.71 Hz, 6 H) 2.88 - 3.00 (m, 1 H) 3.08 - 3.19 (m, 1 H) 3.38 - 3.56 (m, 2 H) 3.58 - 3.75 (m, 2 H) 3.85 - 3.98 (m, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 6.55 - 6.70 (m, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 8.22 - 8.35 (m, 1 H)LCMS (MH+): 690.

Ejemplo 2: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

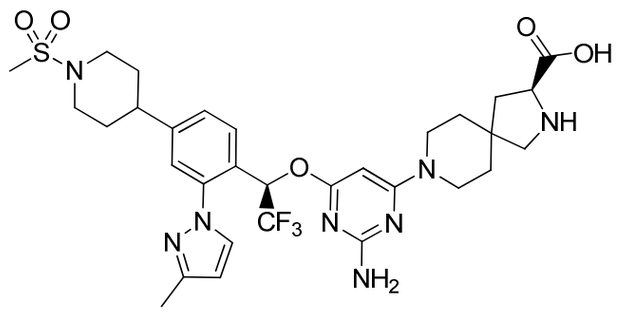


Etapa 1: se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (ejemplo 1f) (150 mg, 0.15 mmol) en MeOH (5 mL) en un aparato H-Cube utilizando un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. Se concentró el eluyente resultante al vacío y se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (100 % CH_2Cl_2 a 90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH conc.) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

Etapa 2: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.49 - 1.69 (m, 4 H) 2.00 - 2.18 (m, 3 H) 2.21 - 2.35 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.92 - 3.05 (m, 1 H) 3.08 (d, J=0.44 Hz, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 2 H) 3.25 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.38 - 3.72 (m, 7 H) 4.09 (t, J=7.88 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.74 (q, J=6.80 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=1.12 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.20 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 613.

Ejemplo 3a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (320 mg, 0.413 mmol) en CH_2Cl_2 (5.0 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (47 mg, 0.41 mmol) y trietilamina (94 mg, 0.83 mmol) y se agitó la reacción durante 1.5 h a TA y se concentró al vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (100 % CH_2Cl_2 a 90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH conc.) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (290 mg, 0.340 mmol, etapa 1) en MeOH (10 mL) en un aparato H-Cube utilizando un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. Se concentró el eluyente resultante al vacío y se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (100 % CH_2Cl_2 a 90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH conc.) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 - 1.65 (m, 4 H) 1.80 (qd, J=12.57, 3.98 Hz, 2 H) 1.94 - 2.02 (m, 2 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.31 (dd, J=13.42, 9.27 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.67 - 2.94 (m, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.07 - 3.28 (m, 2 H) 3.37 - 3.74 (m,

4 H) 3.78 - 3.92 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=9.15, 7.20 Hz, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.64 - 6.82 (m, 1 H) 7.31 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.25, 1.76 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.29 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 693.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se pueden preparar los siguientes ejemplos de la tabla 2a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 3a).

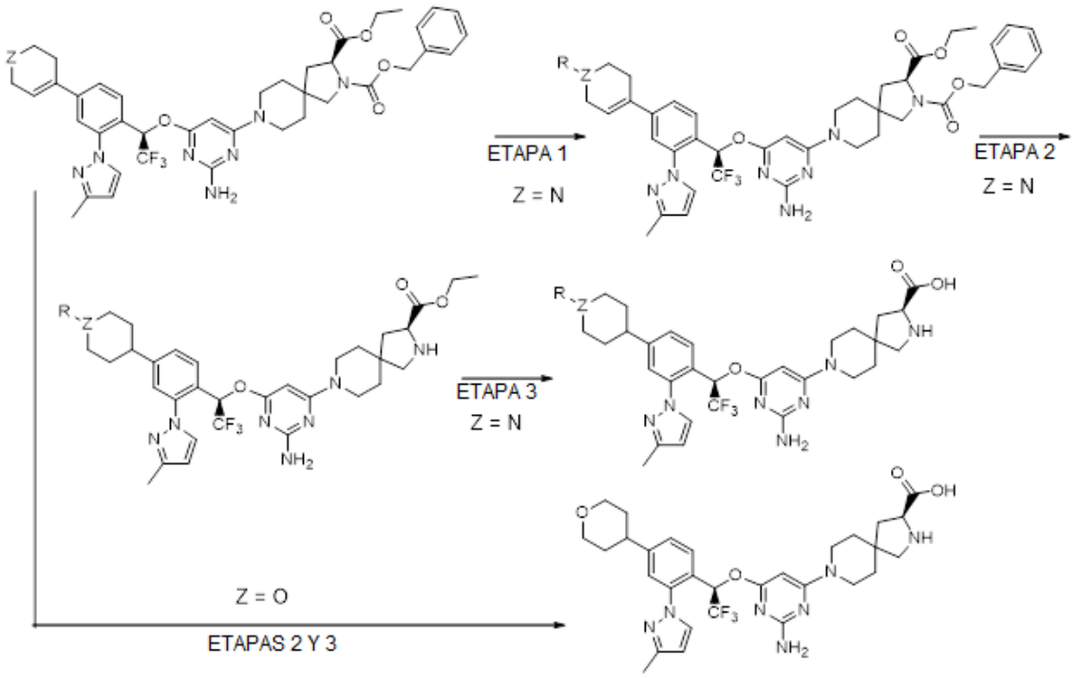
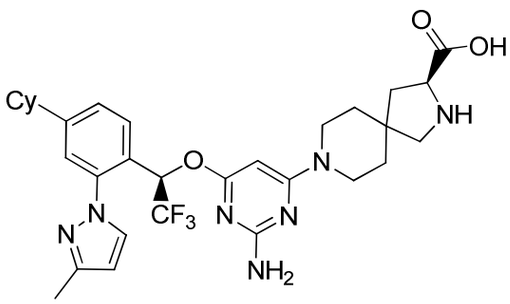


Tabla 2a.



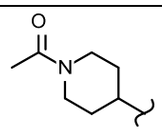
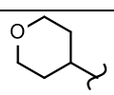
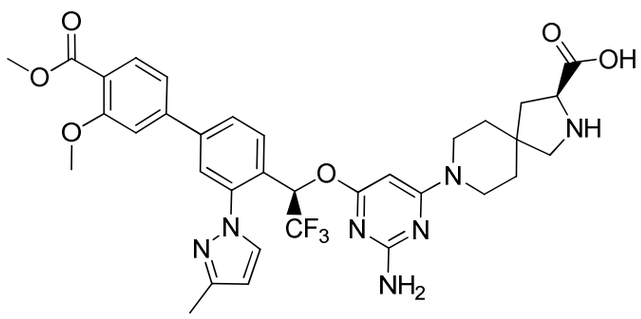
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
3b		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	656.7
3c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	615.6

Tabla 2b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 2a

Ej. N.º	**1H NMR**
3b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.82 (m, 6 H) 1.86 - 1.99 (m, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 4 H) 2.36 - 2.38 (m, 3 H) 2.48 (dd, J=13.69, 8.86 Hz, 1 H) 2.66 - 2.81 (m, 1 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.31 - 3.40 (m, 1 H) 3.60 - 3.95 (m, 4 H) 4.05 (d, J=13.08 Hz, 1 H) 4.55 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 4.67 (d, J=13.13 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.50 (br. s., 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H) 7.47 (dd, J=8.22, 1.64 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.39 Hz, 1 H)
3c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 1.72 - 1.89 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 3.25 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.36 - 3.74 (m, 6 H) 4.03 (dt, J=11.16, 2.96 Hz, 2 H) 4.08 (dd, J=9.15, 7.20 Hz, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.72 (q, J=6.75 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.20, 1.76 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

Ejemplo 4: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



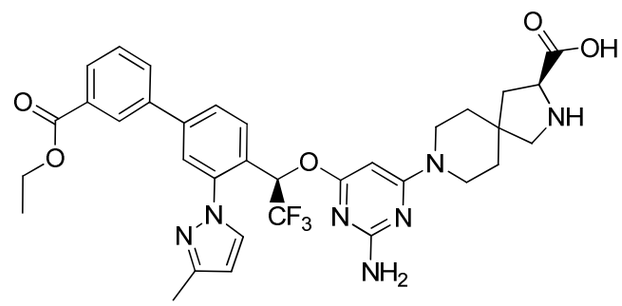
Etapa 1: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (135 mg, 0.18 mmol) en dioxano (2 mL) se le añadió ácido (3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (84 mg, 0.4 mmol) y Cs_2CO_3 (48 mg, 0.16 mmol). Se calentó la reacción a 80 ºC durante 16 h, se enfrió a TA y se filtró. Se extrajo el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/heptano) proporcionó ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-

diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.66 (d, J=5.47 Hz, 4 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 2.42 (s, 4 H) 3.16 - 3.30 (m, 2 H) 3.47 - 3.81 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 4.26 - 4.45 (m, 1 H) 6.40 - 6.52 (m, 1 H) 6.82 - 6.96 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.80 - 7.93 (m, 4 H) 7.99 - 8.09 (m, 1 H). LCMS: 696.7.

Ejemplo 5a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

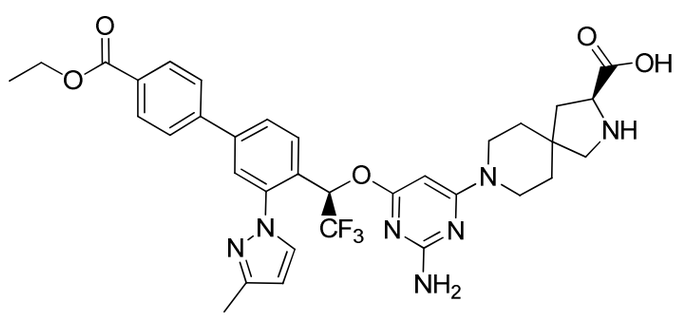


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 4).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.42 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.61 (br. s., 4 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 3.40 - 3.60 (m, 2 H) 3.62 - 3.80 (m, 2 H) 4.01 - 4.19 (m, 1 H) 4.41 (d, J=7.22 Hz, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 6.45 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.79 - 6.92 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.70 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 8.02 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 680.7.

LCMS (MH+): 578.7.

Ejemplo 5b: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

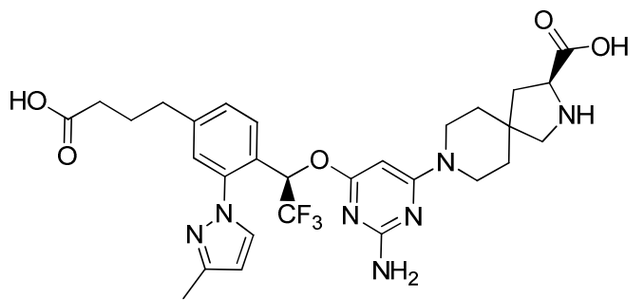


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos descritos para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-

3-carboxílico (ejemplo 4).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (m, 4H), 1.30 (d, J = 17.4 Hz, 10H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.59 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.35 (m, 5H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 28.1, 12.7, 5.7 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 3H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (m, 4H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H). LCMS (MH+): 681.

Ejemplo 6: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-carboxipropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonana (2.0 mL, 0.5 M en THF, 1.0 mmol) se le añadió but-3-enoato de metilo (100 µL, 1.0 mmol) y se agitó a TA durante 2 h para preparar la solución de 9-BBN/butano.

Etapa 2: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (250 mg, 0.32 mmol) en THF (2 mL) se le añadió secuencialmente $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (8 mg, 0.01 mmol), NaOEt (66 mg, 1 mmol) y la solución de 9-BBN/buteno preparada de la etapa 1. Se calentó la reacción a 65 ºC durante 2 h y se enfrió a TA. Se extrajo la reacción con EtOAc, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (100 % CH_2Cl_2 a 90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH conc.) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

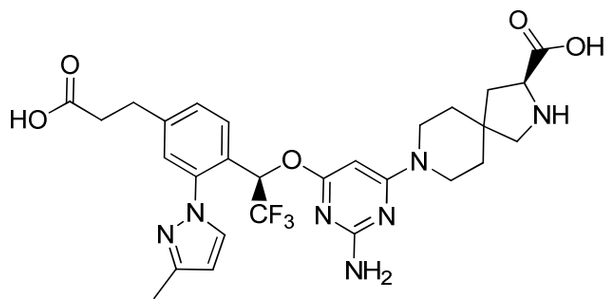
Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 4: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-

3-carboxilato de (S)-etilo se llevó a cabo utilizando el método general de LiOH y proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.40 - 1.61 (m, 4 H) 1.76 - 1.93 (m, 3 H) 2.24 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 2.27 - 2.37 (m, 4 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 3.10 (br. s., 2 H) 3.53 (br. s., 4 H) 4.42 (br. s., 1 H) 5.71 (br. s., 1 H) 6.00 (br. s., 2 H) 6.38 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.00 (q, J=6.87 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 8.05 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 8.94 (br. s., 1 H) 10.20 (br. s, 1 H) 12.14 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 618.6.

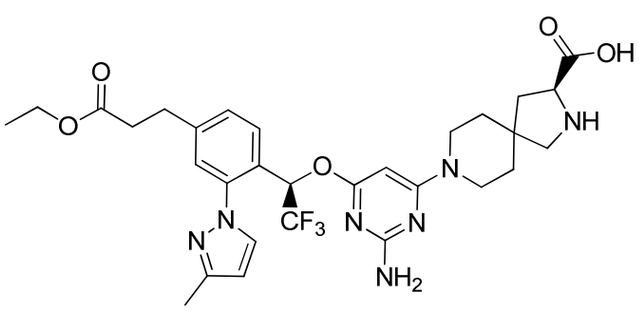
Ejemplo 7: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2-carboxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-carboxipropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 6).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.56 (t, J=5.54 Hz, 4 H) 1.97 (s, 2 H) 2.04 (dd, J=13.30, 7.10 Hz, 1 H) 2.29 (dd, J=13.67, 9.18 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.59 - 2.68 (m, 2 H) 2.97 (t, J=7.49 Hz, 2 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 3.23 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 3.39 - 3.55 (m, 2 H) 3.57 - 3.75 (m, 2 H) 4.06 (dd, J=9.05, 7.30 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.71 (q, J=6.61 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=8.20, 1.46 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.25 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 604.

Ejemplo 9: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



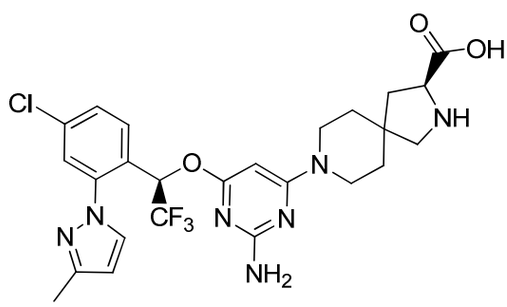
Etapa 1: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-

1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (240 mg, 0.33 mmol) en etapa (8 mL) se le añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de (E)-etilo (110 mg, 0.49 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 mg, 0.049 mmol) y $KHCO_3$ (170 mg, 0.05 mmol). Se calentó la reacción a 80 ºC durante 2 h, se enfrió a TA y se filtró. Se extrajo el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/heptano) proporcionó ácido ((S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((((2E,4Z)-2-vinilhexa-2,4-dien-1-il)oxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blanco.

Etapa 2: se hidrogenó una solución de ácido ((S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((((2E,4Z)-2-vinilhexa-2,4-dien-1-il)oxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (180 mg, 0.15 mmol) en MeOH (5 mL) en un aparato H-Cube utilizando un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. Se concentró el eluyente resultante al vacío y se purificó el producto mediante cromatografía en columna utilizando un cartucho de sílice de fase inversa Isco Gold (100 % CH_2Cl_2 a 90:9:1 CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH conc.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.14 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.94 - 1.99 (m, 2 H) 2.04 (dd, J=13.45, 7.20 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.47, 9.27 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.66 (t, J=7.54 Hz, 2 H) 2.97 (t, J=7.52 Hz, 2 H) 3.07 - 3.14 (m, 1 H) 3.23 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.39 - 3.72 (m, 4 H) 4.01 - 4.11 (m, 3 H) 5.70 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.72 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.15, 1.61 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 632.1

Ejemplo 10d: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de (1R)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (40 g, 138 mmol) en dioxano (400 mL) se le añadió 4,6-dicloropirimidin-2-amina (113 g, 690 mmol) y Cs_2CO_3 (132 g, 405 mmol). Se calentó

la mezcla durante 24 h a 80 ºC. Se enfrió la reacción a TA y se filtró. Se retiró el disolvente al vacío y se añadió CH_2Cl_2 y heptano. Se redujo el volumen del disolvente hasta que se precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se repitió el procedimiento varias veces para proporcionar 4-cloro-6-[(1R)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-2-amina como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 4-cloro-6-[(1R)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]pirimidin-2-amina (57.3 g, 137 mmol, etapa 1) en dioxano (500 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (48 g, 124.9 mmol) y $NaHCO_3$ (31.5 g, 375 mmol). Después de 5 h, se añadió una cantidad adicional de $NaHCO_3$ (31.5 g, 375 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante 36 h. Se enfrió la reacción a TA y se filtró. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 4: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 3a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d).

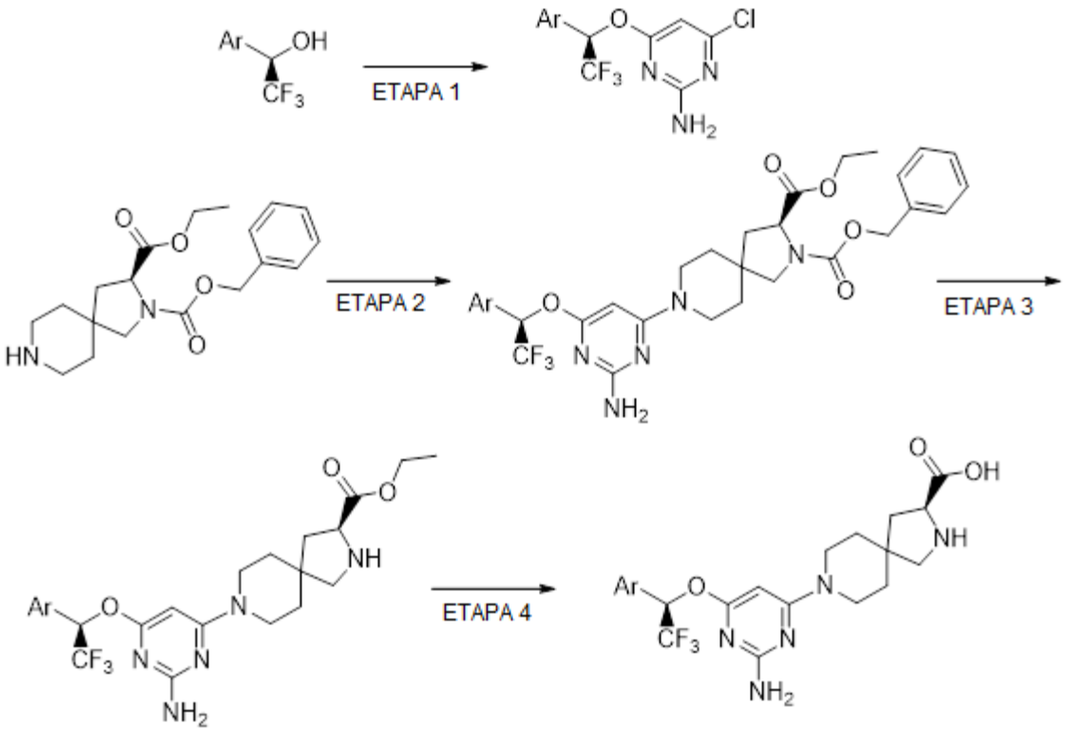
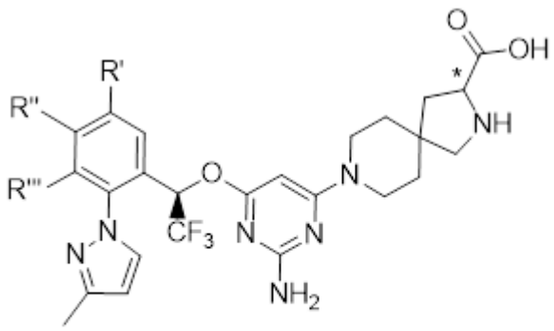


Tabla 3a.



* Estereoquímica definida en el nombre en la tabla de abajo

Ej. N.º	R’	R’’	R’’’	Nombre CAS	LCMS (MH+)
10a	H	H	H	ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	532
10b	H	Cl	H	ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	566
10c	H	Cl	H	ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico R-Spiro	566
10d	H	Cl	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	566
10e	H	H	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	532
10f	H	H	Cl	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	566.9
10g	H	CF_3	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	600.6

10h	H	CH_3	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	546.6
10i	H	F	H	ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	550.5
10j	H		H	ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	564.6
10k	Cl	H	H	ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	566.9
10l	H		H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	564.6
10 m	H	Br	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	611
10n	Br	H	H	ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	611.5

Tabla 3b.

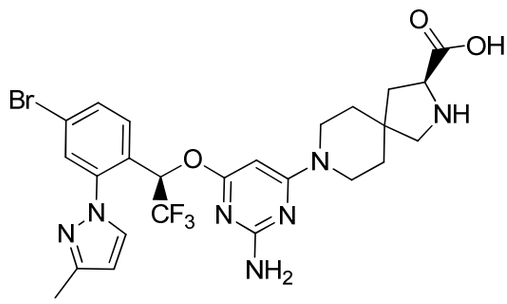
Datos de NMR para los compuestos de la tabla 3a

Ej. N.º	**NMR**
10a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (br. s., 4 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.11 (s, 1 H) 3.22 (s, 1 H) 3.40 - 3.58 (m, 2 H) 3.66 (br. s., 2 H) 3.95 - 4.17 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 6.70 - 6.88 (m, 1 H) 7.42 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=12.93, 7.57 Hz, 2 H) 7.75 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H)
10b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1.44 - 1.74 (m, 4 H) 1.88 - 2.06 (m, 1 H) 2.17 - 2.31 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.86 - 3.04 (m, 1 H) 3.09 3.21 (m, 1 H) 3.41-3.57 (m, 2 H) 3.58-3.77 (m, 2H) 3.85-4.05 (m, 1H) 5.63-5.76 (m, 1 H)6.36-6.48 (m, 1 H) 6.76 6.91 (m, 1 H) 7.46-7.60 (m, 2 H) 7.67 - 7.79 (m, 1 H) 7.90 - 8.03 (m, 1 H)
10c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.17 (m, 1 H) 2.41 (s, 4 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.27 (s, 1 H) 3.44 - 3.58 (m, 2 H) 3.60 - 3.79 (m, 2 H) 4.05 - 4.18 (m, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 6.44 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.75 - 6.91 (m, 1 H) 7.52 (s, 2 H) 7.66 - 7.80 (m, 1 H) 7.96 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
10d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (t, J=5.30 Hz, 4 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.11 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.25 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.38 - 3.57 (m, 2 H), 3.58 - 3.74 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=9.15, 7.15 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.82 (q, J=6.61 Hz, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.71 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
10e	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.71 (dt, J=18.13, 5.48 Hz, 4 H) 2.08 (dd, J=13.62, 8.49 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.59, 8.96 Hz, 1 H) 3.62 - 3.90 (m, 4 H) 4.54 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.48 (br. s., 1 H) 6.85 (q, J=6.04 Hz, 1 H) 7.46 (dd, J=7.86,1.07 Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (d, J=7.76 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.39 Hz, 1 H)
10f	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.49 - 1.68 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 3.05 - 3.26 (m, 2 H) 3.38 - 3.77 (m, 5 H) 4.06 (dd, J=9.10, 7.15 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.18 (q, J=6.56 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.49 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.74 (m, 3 H)

10g	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 - 1.64 (m, 4 H) 2.03 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.29 (dd, J=13.47, 9.27 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 3.03 - 3.25 (m, 2 H) 3.37 - 3.54 (m, 2 H) 3.56 - 3.75 (m, 2 H), 4.04 (dd, J=9.08, 7.22 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.90 (q, J=6.54 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
10h	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (t, J=5.25 Hz, 4 H) 2.05 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=1.00 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 3.36 - 3.75 (m, 4 H) 4.09 (dd, J=9.10, 7.25 Hz, 1 H) 5.73 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=6.69 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=0.68 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8. 05 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
10i	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.91 (m, 4 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.45 - 2.69 (m, 1 H) 3.52 - 4.13 (m, 4 H) 4.57 (d, J=17.28 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.88 - 7.09 (m, 1 H) 7.23 - 7.51 (m, 2 H) 7.68 - 7.83 (m, 1 H) 7.92 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
10j	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (d, J=4.54 Hz, 4 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 2.27 - 2.35 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 3.25 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.48 (dd, J=1.17, 0.20 Hz, 2 H) 3.66 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.08 (dd, J=9.08, 7.27 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=6.69 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.83, 2.59 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.83 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
10k	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1.18-1.36 (m, 3 H) 1.43 (t, J=6.74 Hz, 3 H) 1.54-2.29 (m, 6 H) 2.39 (br.s., 3 H) 3.78 (br. s., 4 H) 4.26 (br. s., 2 H) 4.42 (d, J =6.15 Hz, 2 H) 5.53 (br. s., 1 H), 6.36 (s, 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 7.48 (d, J=7.96 Hz,1 H), 7.61 (br. s. 1 H) 8.16 (d, J =8.05 Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H)
10l	^{1}H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-d2): δ ppm 1.40 - 1.61 (m, 4 H) 1.95 (dd, J=12.89, 5.86 Hz, 1 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 3.07 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 3.16 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 3.36 (br. s., 2 H), 3.54 (br. s., 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.08 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 4.71 - 5.04 (m, 2 H) 5.47 (s, 1 H) 6.30 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 6.65 (q, J=7.11 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=8.86, 2.61 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.20 Hz, 1 H)
10m	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.64 (d, J=4.69 Hz, 4 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 2.40 (s, 4 H) 3.12 - 3.31 (m, 2 H) 3.43 - 3.63 (m, 2 H) 3.64 - 3.78 (m, 2 H) 4.16 - 4.34 (m, 1 H) 6.43 (d, J=2.34 Hz, , 1 H) 6.76 - 6.91 (m, 1 H) 7.67 (dd, J=5.76, 4.20 Hz, 3 H) 7.94 (d, J=2.15 Hz, 1 H)

10n	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.47 - 1.71 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=13.15, 9.15 Hz, 1 H) 2.24 - 2.39 (m, 4 H) 3.13 (t, J=5.25 Hz, 2 H) 3.66 (br. s., 4 H) 4.39 - 4.51 (m, 2 H) 6.05 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.85 (dd, J=8.54, 2.29 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=6.69 Hz, 1 H) 10.20 (br. s., 1 H)

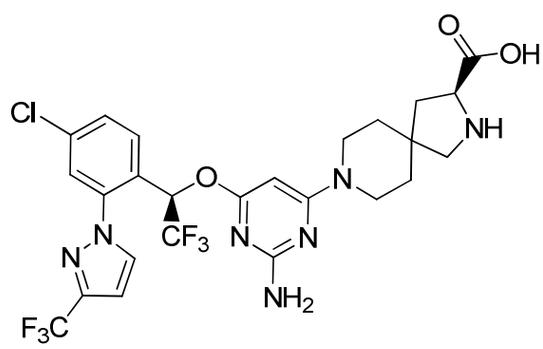
Ejemplo 10o: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 38).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 6.5, 5.3 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 21.7, 13.4, 5.8 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 7H). LCMS (MH+): 607.

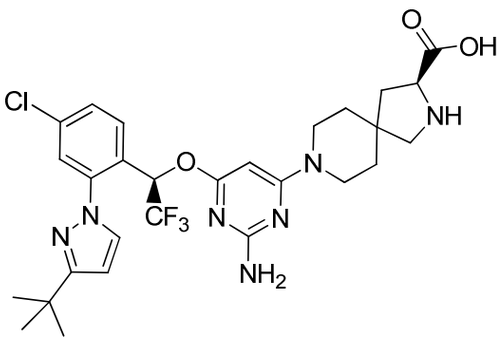
Ejemplo 10p: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 39).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 2.03 - 2.20 (m, 1 H) 2.75 (s, 1 H) 2.99 (s, 1 H) 3.37 -3.53 (m, 2 H) 3.54 - 3.66 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 6.53 - 6.70 (m, 1 H) 6.96 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=4.30, 2.34 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.37 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 620.

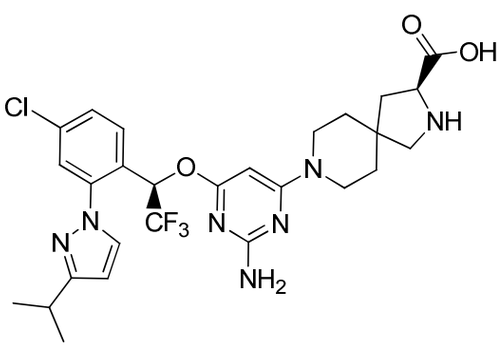
Ejemplo 10pa: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 40).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.40 (s, 9 H) 1.51 - 1.68 (m, 4 H) 1.99 - 2.12 (m, 1 H) 2.25 - 2.41 (m, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 3.20 -3.28 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 3.56 - 3.73 (m, 2 H) 4.00 - 4.16 (m, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 6.52 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.56 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 1 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 609.

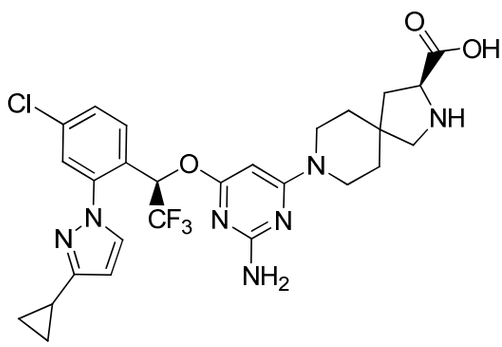
Ejemplo 10q: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 41).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.36 (dd, J=6.93, 1.07 Hz, 6 H) 1.57 (br. s., 4 H) 1.86 - 2.03 (m, 1 H) 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.86 - 3.00 (m, 1 H) 3.02 - 3.19 (m, 2 H) 3.39 - 3.55 (m, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 2 H) 3.82 - 3.98 (m, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 6.40 - 6.56 (m, 1 H) 6.93 - 7.10 (m, 1 H) 7.54 (s, 2 H) 7.67 - 7.78 (m, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 1 H). LCMS (MH+): 595.

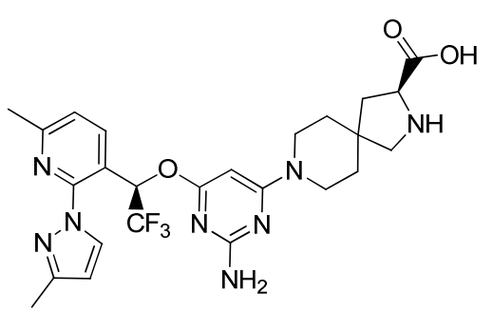
Ejemplo 10r: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 42).

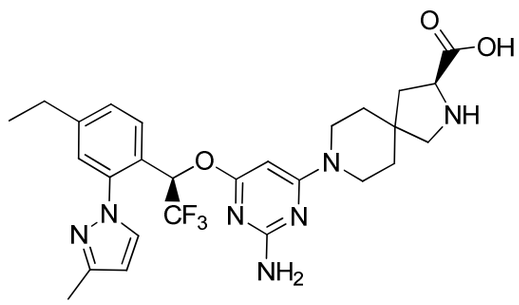
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.77 - 0.90 (m, 2 H) 0.95 - 1.08 (m, 2 H) 1.49 - 1.65 (m, 4 H) 1.80 - 1.95 (m, 1 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 2.74 - 2.85 (m, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 3.38 - 3.69 (m, 4 H) 3.72 - 3.84 (m, 1 H) 5.56 - 5.70 (m, 1 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 6.89 - 7.05 (m, 1 H) 7.52 (s, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 7.86 - 7.98 (m, 1 H). LCMS (MH+): 593.

Ejemplo 11: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etanol (intermedio 20).

Ejemplo 12a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (300 mg, 0.388 mmol, véase el ejemplo 1u) en EtOH:H_2O (15 mL) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (90 mg, 0.58 mmol), $KHCO_3$ (389 mg, 3.88 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (41 mg, 0.058 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1 h y se enfrió a TA. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación con un cartucho de sílice de 40 g Isco RediSep (EtOAc:heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A, que también redujo la olefina, para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el mismo esquema a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 4a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 12a).

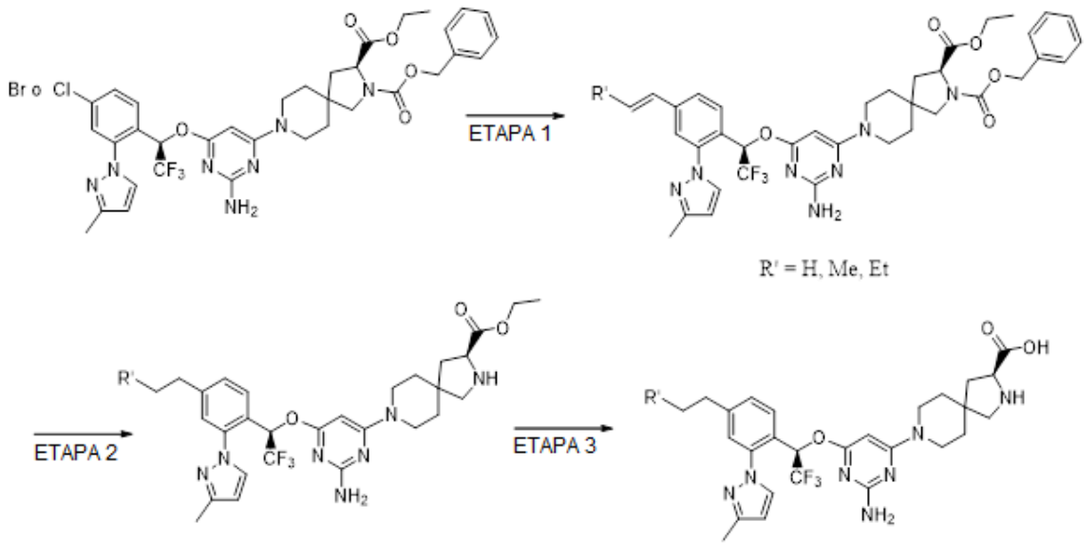
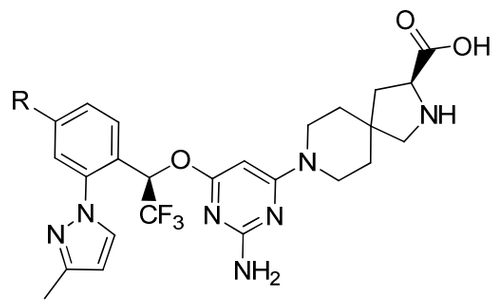


Tabla 4a.



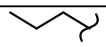
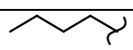
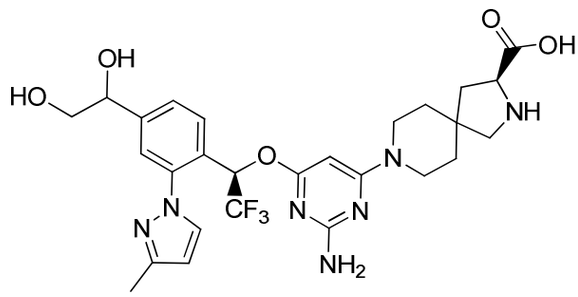
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
12a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	560
12b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	575
12c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	588

Tabla 4b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 4a

Ej. N.º	**NMR**
12a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.59 Hz, 3 H), 1.50 - 1.69 (m, 4 H), 2.01 - 2.35 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.72 (q, J = 7.57 Hz, 2 H), 3.05 - 3.28 (m, 2 H), 3.40 - 3.76 (m, 4 H), 4.08 (dd, J = 8.88, 7.32 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.38 (d, J = 2.25 Hz, 1 H), 6.71 (q, J = 6.70 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.18, 1.59 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.15 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.29 Hz, 1 H)
12b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.96 (t, J = 7.35 Hz, 3 H), 1.49 - 1.62 (m, 4 H), 1.62 - 1.77 (m, 2 H), 2.01 - 2.35 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.59 - 2.74 (m, 2 H), 3.06 - 3.29 (m, 2 H), 3.39 - 3.77 (m, 4 H), 4.08 (dd, J = 9.05, 7.30 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 6.37 (d, J = 2.29 Hz, 1 H), 6.71 (q, J = 6.72 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.56 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.15, 1.56 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.05 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.29 Hz, 1 H)
12c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.94 (t, J = 7.35 Hz, 3 H), 1.38 (dq, J = 14.92, 7.39 Hz, 2 H), 1.49 - 1.72 (m, 6 H), 2.01 - 2.35 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.60 - 2.74 (m, 2 H), 3.07 - 3.28 (m, 2 H), 3.40 - 3.74 (m, 4 H), 4.08 (dd, J = 9.15, 7.20 Hz, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 6.38 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 6.63 - 6.77 (m, 1 H), 7.23 (d, J = 1.61 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.10, 1.66 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.05 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.29 Hz, 1 H)

Ejemplo 13: ácido (3S)-8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (producto de la etapa 1, ejemplo 12b)(373 mg, 0.518 mmol) en 4:1 acetona:H_2O (20 mL) se le añadió OsO_4 (313 µL de una solución acuosa al 4 % (p/p), 325 mg, 0.0518 mmol) y N-metilmorfolino-N-óxido (214 µL de una solución acuosa al 50 % (p/p), 242 mg, 1.04 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 24 h, se concentró al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en un cartucho de sílice de fase inversa de 50 g Isco Gold RediSep (H_2O:HOAc : 99:1 a EtOH:HOAc 99:1). Una segunda purificación en un cartucho de sílice de 40 g Isco RediSep eluyendo (CH_2Cl_2 100% a 90:9:1 CH_2Cl_2:EtOH:NH_4OH) proporcionó 8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-

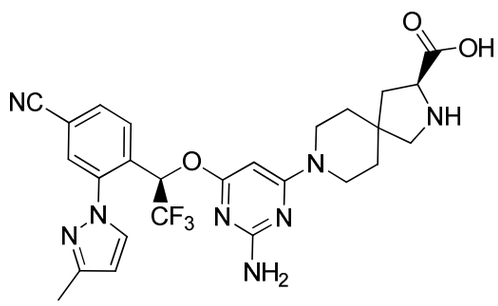
bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.49 - 1.66 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.50, 7.20 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.20 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.04 - 3.28 (m, 2 H) 3.38 - 3.76 (m, 6 H) 4.08 (dd, J=8.98, 7.27 Hz, 1 H) 4.67 - 4.79 (m, 1 H) 5.72 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.52 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=4.20, 2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 592.

Ejemplo 14: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-bencilo 3-etilo (730 mg, 1.0 mmol), se le añadió $ZnCN_2$ (280 mg, 2.4 mmol), Zn (64 mg, 1.0 mmol), DMA (10 mL) y $Pd(P\text{-}t\text{-}Bu_3)_2$ (78 mg, 0.15 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un vial sellado a 115 ºC durante 2 h, se enfrió a TA, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hepato) proporcionó 8-(2-amino-6-(1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-bencilo 3-etilo como un aceite viscoso.

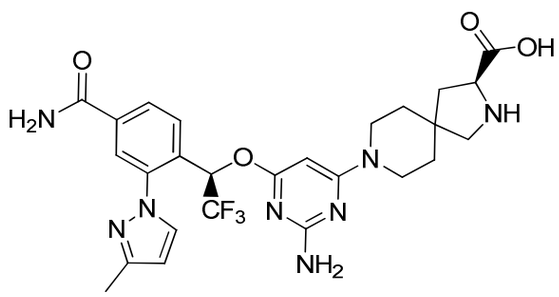
Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(2-amino-6-(1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-(1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo

utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 1.47 - 1.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.10 (m, 1 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.96 - 3.24 (m, 2 H) 3.35 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.79 (m, 2 H) 3.92 - 4.13 (m, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.95 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.70 - 7.91 (m, 3 H) 7.97 (d, J=2.25 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 556.

Ejemplo 15: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-carbamoil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



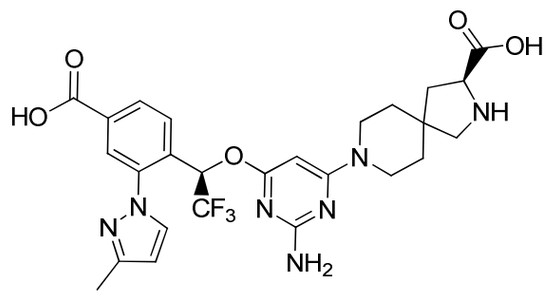
Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-(1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-bencilo 3-etilo (150 mg, 0.2 mmol, véase el ej. 14) en tolueno (10 mL) se le añadió oxima de acetaldehído (240 mg, 4 mmol) e $InCl_3$ (44 mg, 0.2 mmol). Se calentó la reacción a 110 ºC durante 3 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/hepato) proporcionó 8-(2-amino-6-(1-(4-carbamoil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(2-amino-6-(1-(4-carbamoil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-(1-(4-carbamoil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 1.56 (t, J=4.98 Hz, 5 H) 2.03 (dd, J=13.47, 7.03 Hz, 1 H) 2.23 - 2.33 (m, 2 H) 2.35 - 2.39 (m, 3 H) 3.04 - 3.12 (m, 1 H) 3.22 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.37 - 3.72 (m, 5 H) 4.05 (dd, J=9.20, 7.05 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 1 H) 7.80 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 4 H). LCMS (MH+): 575.

Ejemplo 16: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-carboxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

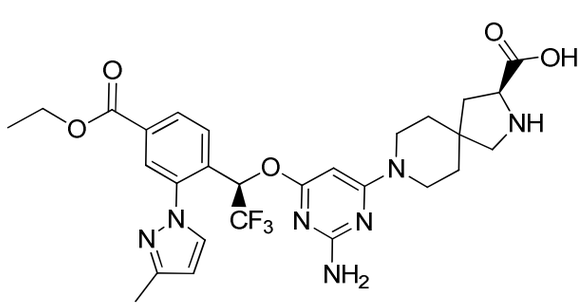


Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-(1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (3S)-2-bencilo 3-etilo (0.35 g, 0.50 mmol, véase el ej. 14) en MeOH (5 mL) y agua (1 mL) se le añadió LiOH-H_2O (0.20 g, 5 mmol). Se calentó la mezcla a 50 ºC durante la noche. Se enfrió la reacción a TA y se acidificó la reacción con 6N HCl a pH=1. La concentración al vacío seguida de purificación por HPLC de fase inversa (MeOH/agua/HOAc) proporcionó ácido (3S)-8-(2-amino-6-(1-(4-carboxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 1.57 (t, J=5.42 Hz, 4 H) 2.03 (dd, J=13.42, 7.42 Hz, 1 H) 2.25 - 2.35 (m, 2 H) 2.37 (s, 2 H) 3.04 -3.13 (m, 1 H) 3.16 - 3.25 (m, 1 H) 3.38 - 3.75 (m, 5 H) 4.06 (dd, J=9.03, 7.32 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 1 H) 7.76 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.42 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=8.13, 1.59 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 576.

Ejemplo 17: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (1.50 g, 1.94 mmol, véase el ej. 1u) en THF (20 mL), MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se le añadió LiOH-H_2O (0.80 g, 19.4 mmol) y se agitó la

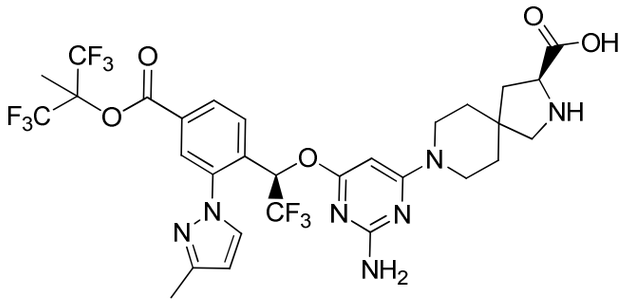
reacción a TA durante 4 h. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6.5 con 6 N HCl y se retiraron los disolventes orgánicos al vacío para proporcionar un sólido blanco que se filtró. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío para dar ácido (2S)-8-[2-amino-6-[(1R)-1-[4-bromo-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-4-il]-3-benciloxicarbonil-3,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico como un sólido blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: a una solución de ácido (2S)-8-[2-amino-6-[(1R)-1-[4-bromo-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-4-il]-3-benciloxicarbonil-3,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (74 mg, 0.10 mmol, etapa 2) en EtOH (4 mL) se le añadió $KHCO_3$ (84 mg, 1.0 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción, se le proporcionó un balón de 1 atm de CO, se trató con $PdCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg, 0.02 mmol). Se desgasificó nuevamente la reacción con 1 atm de CO y se calentó a 80 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se dividió el residuo entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/AcOH/EtOH) proporcionó ácido (2S)-8-[2-amino-6-[(1R)-1-[4-etoxicarbonil-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi] pirimidin-4-il]-3-benciloxicarbonil-3,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico como un sólido blanco.

Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.37 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.58 (d, J=4.30 Hz, 4 H) 1.97 (s, 2 H) 2.04 (dd, J=13.47, 7.27 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.59, 9.25 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.05 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.76 (m, 4 H) 3.99 - 4.10 (m, 1 H) 4.37 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 5.68 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=8.27, 1.68 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 604.

Ejemplo 18a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (1.2 g, 1.6 mmol) en DMF (16 mL) se le añadió bromuro de bencilo (0.27 g, 1.6 mmol) y $NaHCO_3$ (0.67 g, 8.0 mmol). Se calentó la reacción a 60 ºC durante 2 h, se enfrió a TA y se agitó durante 12 h. Se filtró el precipitado, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado al vacío. Se dividió el residuo entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-dibencilo como el sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-dibencilo de la etapa 1 (415 mg, 0.50 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (4 mL) se le añadió $KHCO_3$ (420 mg, 5.0 mmol) y se desgasificó la reacción con 1 atm de CO. Se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (140 mg, 0.10 mmol) y se trató la mezcla de reacción con 1 atm de CO (balón). Se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 12 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre agua y EtOAc y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) proporcionó ácido 4-[(1R)-1-[2-amino-6-[(2S)-2,3-bis(benciloxicarbonil)-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il]pirimidin-4-il]oxi-2,2,2-trifluoro-etil]-3-(3-metilpirazol-1-il)benzoico como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de ácido 4-[(1R)-1-[2-amino-6-[(2S)-2,3-bis(benciloxicarbonil)-3,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il]pirimidin-4-il]oxi-2,2,2-trifluoro-etil]-3-(3-metilpirazol-1-il)benzoico (80 mg, 0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió DMAP (73 mg, 0.6 mmol), $(CF_3)_2MeCOH$ (108 mg, 0.6 mmol), seguido de EDCI (114 mg, 0.6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 12 h, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. Se extrajo la solución acuosa con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó (2S)-8-[2-amino-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[2-(3-metilpirazol-1-il)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metil-1-(trifluorometil)etoxi]carbonil-fenil]etoxi]pirimidin-4-il]-3,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de dibencilo como un sólido blanco.

Etapa 4: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 5a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 18a).

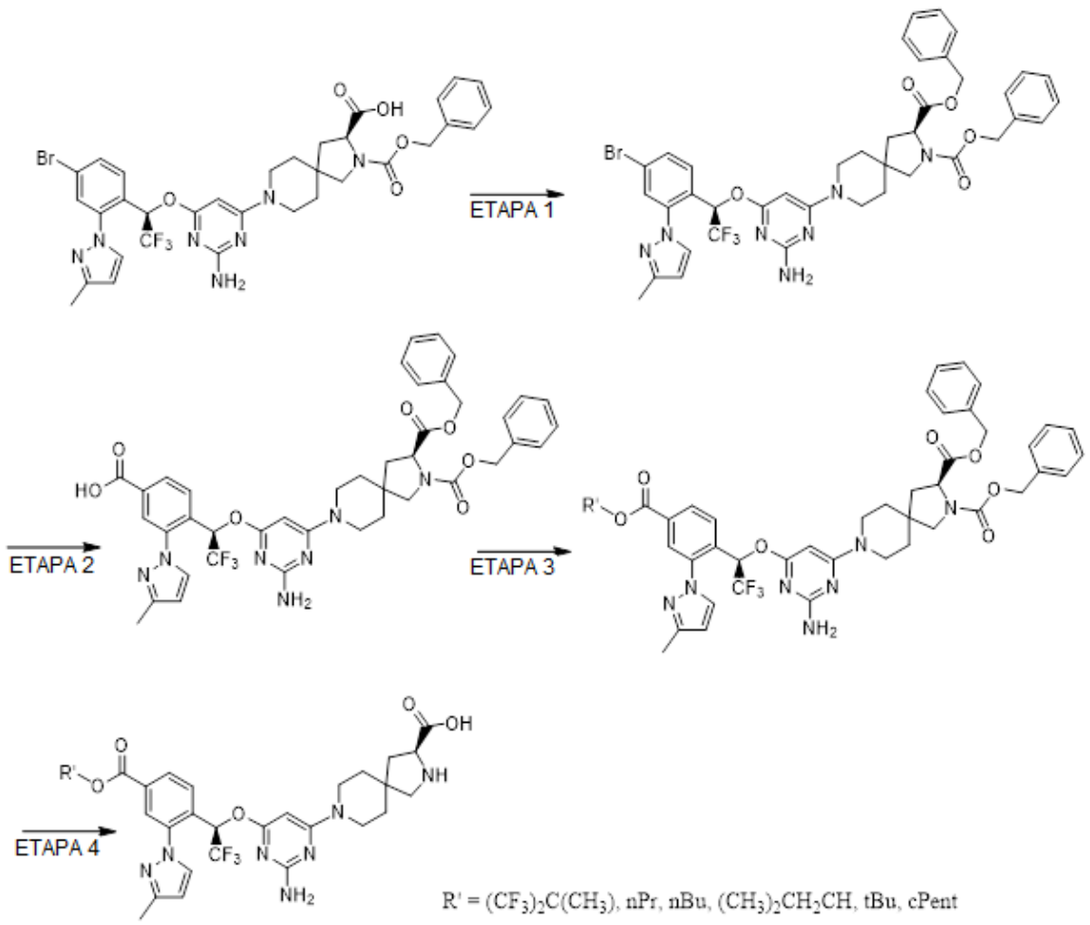
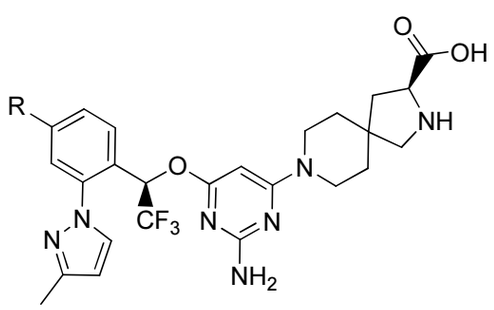


Tabla 5a.



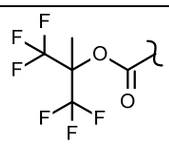
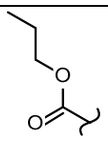
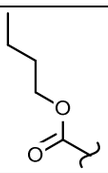
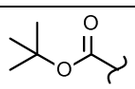
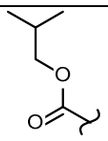
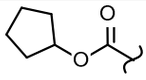
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
18a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	740
18b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(propoxicarbonil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	618
18c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(butoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	632
18d		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	632
18e		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isobutoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	632
18f		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((ciclopentiloxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644

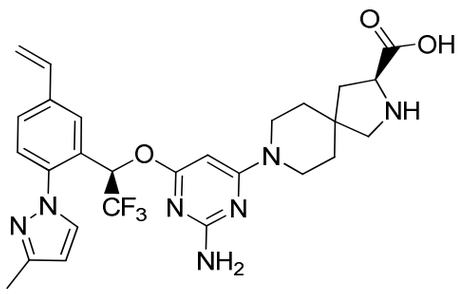
Tabla 5b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 5ª

Ej. N.º	NMR
18a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (br. s., 4 H) 1.97 (s, 1 H) 2.04 (dd, J=13.50, 7.20 Hz, 1 H) 2.12 (s, 3 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.30 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.04 - 3.27 (m, 2 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 3.64 (dd, J=13.23, 5.56 Hz, 2 H) 4.07 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 6.43 (d,J=2.34 Hz, 1 H) 6.85 (q, J=6.69 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.20, 2.00 Hz, 2 H) 8.06 (dd, J=8.27, 1.73 Hz, 1 H)
18b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.01 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.58 (d, J=4.49 Hz, 4 H) 1.72 - 1.85 (m, 2 H) 1.97 (s, 1 H) 2.04 (dd, J=13.35, 7.25 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.52, 9.13 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H), 3.06 - 3.26 (m, 2 H) 3.38 - 3.72 (m, 4 H) 4.00 - 4.12 (m, 1 H) 4.29 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 5.68 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1H) 7.98 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=8.22, 1.64 Hz, 1 H)
18c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.97 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.46 (dq, J=15.01, 7.48 Hz, 2 H) 1.58 (d, J=4.83 Hz, 4 H) 1.68 - 1.82 (m, 2 H) 1.97 (s, 1 H) 2.04 (dd, J=13.52, 7.03 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.42, 9.18 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.07 - 3.25 (m, 2 H) 3.38 - 3.71 (m, 4 H) 4.06 (dd, J=9.15, 7.00 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=6.61 Hz, 2 H) 5.68 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.44 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.25, 1.71 Hz, 1 H)
18d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (s, 13 H) 1.97 (s, 2 H) 2.04 (dd, J=13.50, 7.15 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=14.06, 9.96 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 3.38 - 3.74 (m, 4 H) 4.01 - 4.14 (m, 1 H) 5.68 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.80 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=7.88, 1.93 Hz, 2 H) 8.02 (dd, J=8.27, 1.59 Hz, 1 H)
18e	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.00 (d, J=6.74 Hz, 6 H) 1.52 - 1.64 (m, 4 H) 1.97 (s, 2 H) 2.00 - 2.12 (m, 2 H) 2.30 (dd, J=13.45, 9.35 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.07 - 3.26 (m, 2 H) 3.37 - 3.55 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 4.06 (dd, J=9.03, 7.17 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 5.68 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.51 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=8.27, 1.68 Hz, 1 H)

18f	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.94 (m, 11 H) 1.97 (s, 3 H) 2.04 (dd, J=13.35, 7.15 Hz, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.02 - 3.27 (m, 2 H) 3.37 - 3.81 (m, 4 H) 3.95 - 4.22 (m, 1H) 5.32 - 5.44 (m, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=6.39 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=1.85 Hz, 2 H) 8.06 (dd, J=8.15, 1.71 Hz, 1 H)

Ejemplo 19a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (500 mg, 0.65 mmol) en 4:1 EtOH:H_2O (25 mL) se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (150 mg, 0.971 mmol), $KHCO_3$ (648 mg, 6.47 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (68 mg, 0.097 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 1.75 h, se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de un cartucho de sílice de 40 g Isco RediSep eluyendo (EtOAc/hepato) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 6a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 19a).

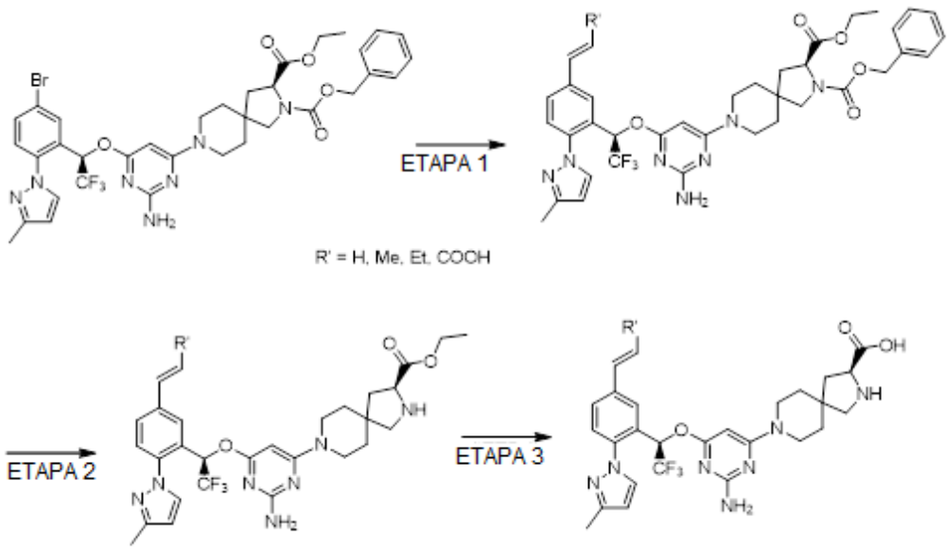
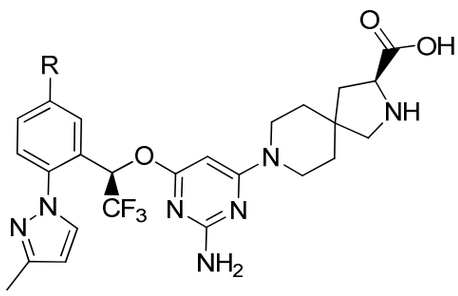


Tabla 6a.



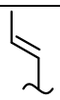
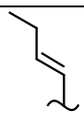
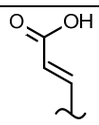
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
19a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	558.6
19b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	572.6
19c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-but-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	585.5
19d		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-2-carboxivinil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	602.6

Tabla 6b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 6ª

Ej. N.º	NMR
19a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH- d4): δ ppm 1.59 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.42, 7.17 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.42, 9.18 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.18 (m,2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.20, 7.20 Hz, 1 H) 5.36 (d, J=10.98 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 5.85 (d, J=17.62 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.80 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.25, 2.00 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.87 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
19b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH- d4): δ ppm 1.59 (m, 3 H) 1.90 (dd, J=6.32, 1.20 Hz, 3 H) 2.06 (dd, J=13.47, 7.13 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 3.18 (m, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.18, 7.17 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.39 (m, 3 H) 6.75 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.30, 2.00 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.84 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
19c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH- d4): δ ppm 1.11 (t, J=7.47 Hz, 3 H) 1.59 (d, J=4.59 Hz, 4 H) 2.06 (dd, J=13.37, 7.22 Hz, 1 H) 2.28 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 3.18 (m, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.10, 7.20 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 6.40 (m, 3 H) 6.76 (m, 1 H) 7.33 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.30, 2.05 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.84 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
19d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J=5.44 Hz, 4 H) 1.97 (s, 3 H) 2.04 (dd, J=13.72, 7.27 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.32, 9.18 Hz, 1H) 2.37 (s, 3 H) 3.07 - 3.25 (m, 2 H) 3.40 - 3.55 (m, 2 H) 3.65 (dd, J=9.27, 4.73 Hz, 2 H) 4.07 (t, J=7.98 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.34 Hz,1 H) 6.51 (d, J=16.20 Hz, 1 H) 6.94 (q, J=6.52 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=15.86 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.32, 1.88 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.92 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

Utilizando el esquema genérico a continuación, se pueden preparar los siguientes ejemplos de la tabla 7a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 19a) mediante la sustitución de alquilideno borolano por éster o ácido borónico.

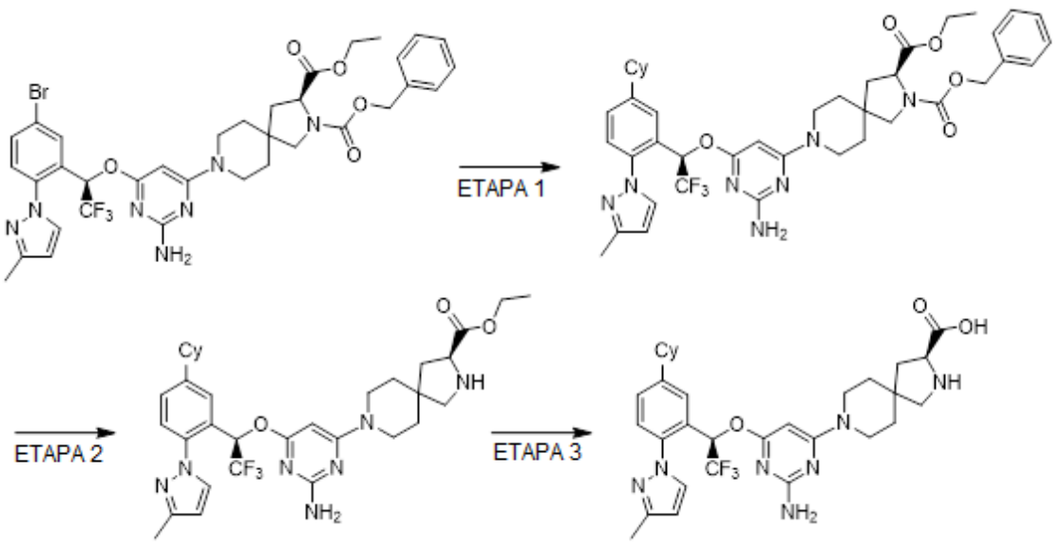
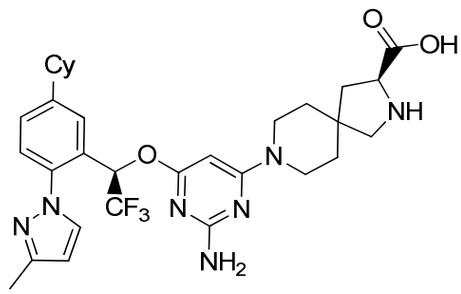
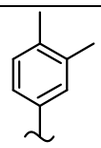
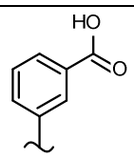
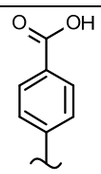
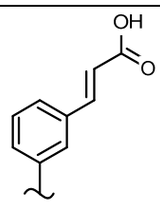
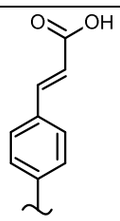
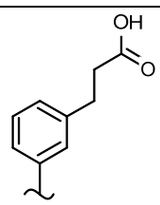
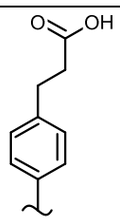


Tabla 7a.



Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
19e		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	536.7
19f		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
19g		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
19h		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-((E)-2-carboxivinil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	678
19i		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((E)-2-carboxivinil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	678
19j		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(2-carboxietil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	680
19k		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(2-carboxietil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	680

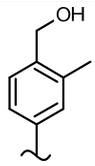
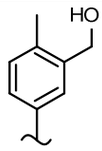
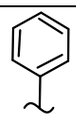
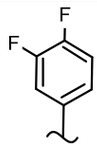
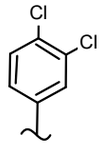
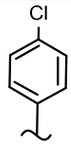
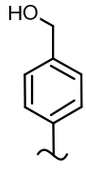
19l		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
19 m		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
19n		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	608
19o		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644
19p		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	677
19q		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	643
19r		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639

Tabla 7b.

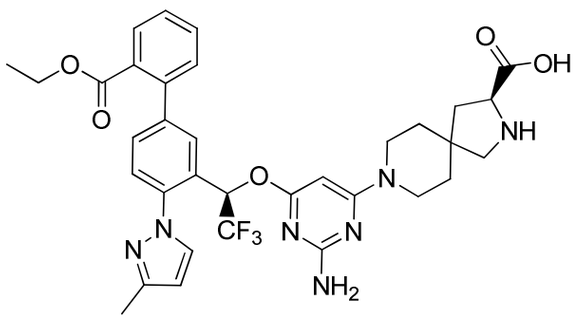
Datos de NMR para los compuestos de la tabla 7ª

Ej. N.º	NMR
19e	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH- d4): δ ppm 1.57 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.62, 6.98 Hz, 1 H) 2.32 (d, J=11.96 Hz, 6 H) 2.40 (s, 3 H) 3.16 (m, 2 H) 3.55 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.18, 7.22 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.85 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.76 Hz, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.45 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.20 Hz, 2 H)
19f	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.53 - 1.67 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.42, 7.17 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.42, 9.22 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.06 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.74 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.13, 7.27 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.92 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=7.76 Hz, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 2 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.42 Hz, 1 H) 8.04 (dt, J=7.79, 1.23 Hz, 1 H) 8.24 (t, J=1.61 Hz, 1 H)
19g	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.47 - 1.67 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.45, 7.20 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.37, 9.27 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.99 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.78 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.08, 7.27 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.86 - 7.01 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.64 - 7.77 (m, 2 H) 7.85 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H)
19h	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (t, J=5.54 Hz, 4 H) 2.04 (dd, J=13.45, 7.39 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=13.50, 9.25 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 3.07 - 3.26 (m, 2 H) 3.41 - 3.76 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.01, 7.30 Hz, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.57 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 7.77 (bs, 1 H) 7.83 (dd, J=8.25, 2.10 Hz, 1 H) 7.93 - 7.96 (m, 2 H)
19i	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 1.65 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.45, 7.20 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.40, 9.30 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.05 - 3.28 (m, 2 H) 3.40 - 3.74 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.10, 7.25 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=16.01 Hz, 1 H) 6.91 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 5 H) 7.82 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H)

19j	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 - 1.66 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.50, 7.15 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.37, 9.18 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.65 (t, J=7.61 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.06 - 3.27 (m, 2 H) 3.40 - 3.78 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=8.98, 7.42 Hz, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.88 (q, J=6.61 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 3 H) 7.77 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.88 - 7.97 (m, 2 H)
19k	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (d, J=3.37 Hz, 4 H) 2.04 (dd, J=13.40, 7.20 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.35, 9.20 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.63 (t, J=7.61 Hz, 2 H) 2.96 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 3.03 - 3.26 (m, 2 H) 3.39 - 3.76 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.03, 7.32 Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.86 (q, J=6.54 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.76 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.89 - 7.92 (m, 2 H)
19l	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 4 H) 2.00 - 2.09 (m, 1 H) 2.30 (dd, J=13.40, 9.25 Hz, 1 H) 2.40 (s, 6 H) 3.03 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.76 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.10, 7.25 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H) 5.79 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.86 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.36 - 7.53 (m, 4 H) 7.77 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.44 Hz, 2 H)
19m	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) : δ ppm 1.46 - 1.69 (m, 4 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.30 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 3.03 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.76 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.13, 7.22 Hz, 1 H) 4.70 (s, 2 H) 5.78 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.85 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=7.81, 1.95 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.81 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H)
19n	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.03 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.09 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 18.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.91 (m, 2H)
19o	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (dq, J = 21.6, 7.6, 6.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.87 (s, 12H), 5.78 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H)

19p	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (s, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.52 (q, J = 5.9 Hz, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 19.8, 12.8, 5.8 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 11.1, 2.0 Hz, 2H)
19q	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.57 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.4, 13.2, 5.9 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.4 Hz, 2H)
19r	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.94 – 7.80 (m, 9H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 7.50 (dd, J = 20.7, 8.1 Hz, 9H), 6.94 (q, J = 6.2 Hz, 3H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 4.66 (s, 5H), 4.38 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 5H), 2.40 (s, 9H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 10H), 1.28 (s, 1H).

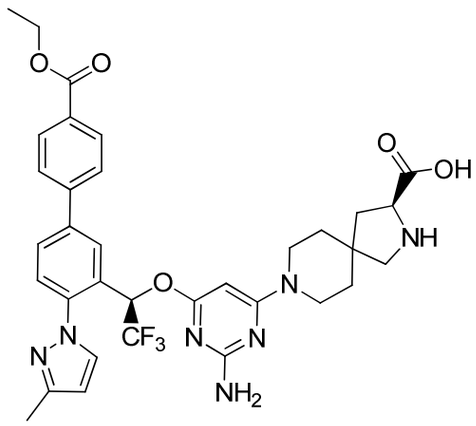
Ejemplo 20: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 5a) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.60 (t, J=5.54 Hz, 4 H) 2.06 (dd, J=13.50, 7.25 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=13.42, 9.27 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.73 (m, 4 H) 3.74 - 3.98 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=9.08, 7.32 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.88 (q, J=6.75 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=7.71, 0.93 Hz, 1 H) 7.45 - 7.56 (m, 4 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.82 (dd, J=7.69, 1.20 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 680.

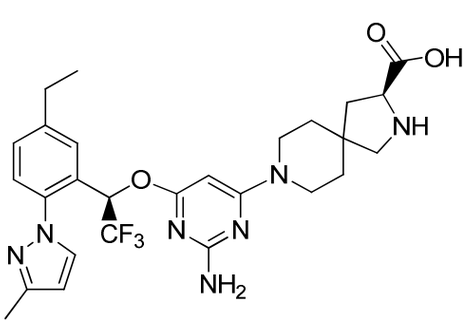
Ejemplo 21: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 5) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.41 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.58 (br. s., 4 H) 2.05 (dd, J=13.50, 7.15 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.42, 9.18 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.03 - 3.28 (m, 2 H) 3.37 - 3.76 (m, 4 H) 4.07 (dd, J=9.13, 7.22 Hz, 1 H) 4.39 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 5.78 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.86 - 7.01 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H) 7.84 (dd, J=8.30, 2.20 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.06 - 8.17 (m, 2 H). LCMS (MH+): 680.

Ejemplo 22a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: se hidrogenó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (100 mg, 0.171 mmol) en MeOH (2 mL) mediante un aparato H-Cube utilizando un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado al vacío. Se liofilizó el residuo a partir de

1:1 H_2O:CH_3CN para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el mismo esquema genérico a continuación, se pueden preparar los siguientes ejemplos de la tabla 8a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 22a).

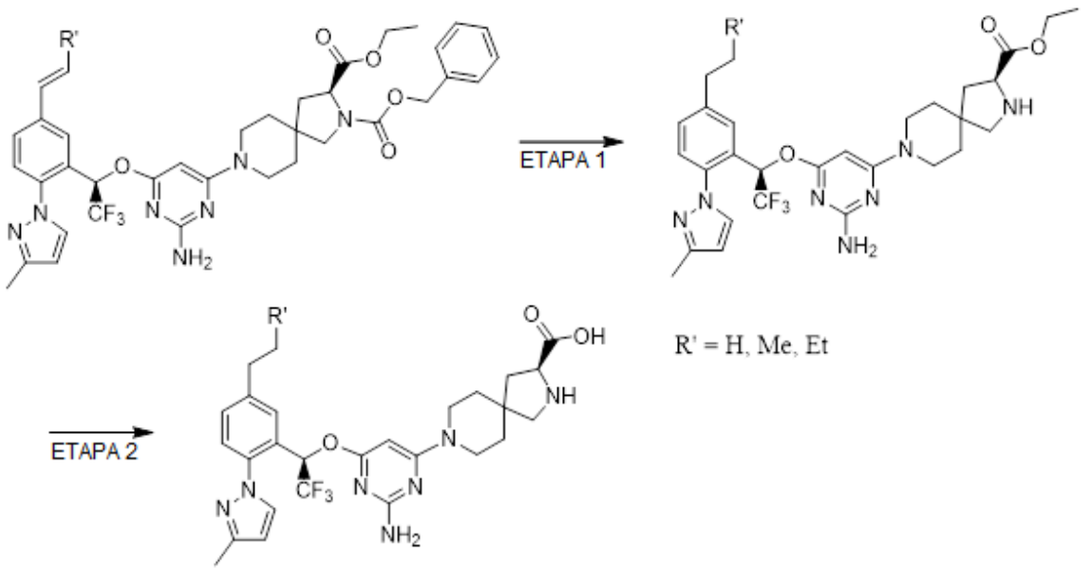
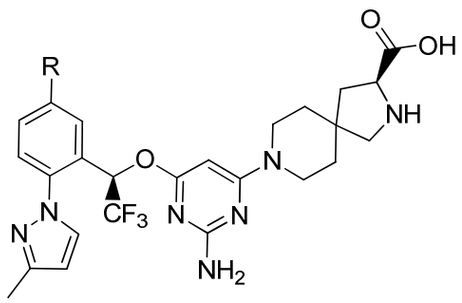


Tabla 8a.



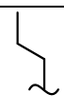
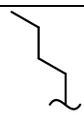
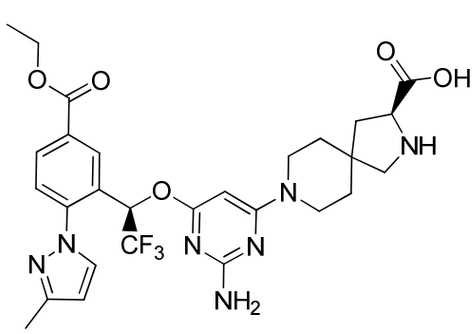
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
22a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	561
22b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	575
22c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	589

Tabla 8b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 8a

Ej. N.º	NMR
22a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 (t, J=7.59 Hz, 3 H) 1.57 (m, 4 H) 2.06 (dd, J=13.42, 7.13 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=13.45, 9.20 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.72 (q, J=7.61 Hz, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.57 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.13, 7.17 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.71 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
22b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.91 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 1.62 (m, 6 H) 2.06 (dd, J=13.52, 7.17 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.66 (t, J=7.52 Hz, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.56 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.13, 7.17 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.70 (q, J=6.70 Hz, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
22c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.92 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 1.32 (dq, J=14.94, 7.38 Hz, 2 H) 1.60 (m, 6 H) 2.06 (dd, J=13.37, 7.22 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.69 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 3.58 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.20, 7.25 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.69 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.37 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)

Ejemplo 23: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



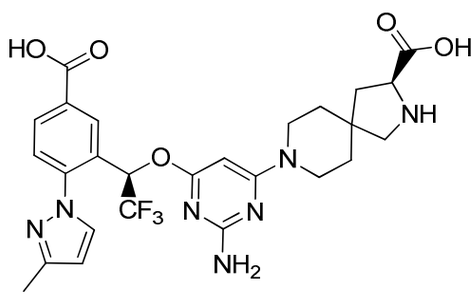
Etapa 1: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (180 mg,

0.24 mmol) en etanol (2 mL) se le añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (34 mg, 0.048 mmol), $KHCO_3$ (242 mg, 2.4 mmol). Se instaló un balón de CO, se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 20 h y se enfrió a TA. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH/AcOH) proporcionó ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco.

Etapa 2: la desprotección de N-CBZ de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico se logró a través del Método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.34 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.51 - 1.71 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=13.28, 9.18 Hz, 1 H) 2.26 - 2.40 (m, 4 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.66 (br. s., 4 H) 4.29 - 4.52 (m, 4 H) 6.07 (s, 1 H) 6.47 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.15 (dd, J=8.40, 1.95 Hz, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 2 H) 8.96 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 10.36 (d, J=4.49 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 604.

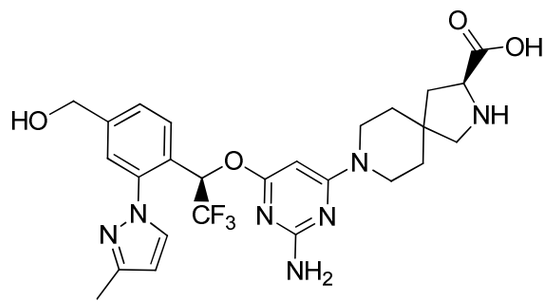
Ejemplo 24: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-carboxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



La hidrólisis del ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 23) utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.45 - 1.65 (m, 4 H) 1.83 - 1.95 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 4 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.61 (br. s., 4 H) 4.36 - 4.51 (m, 1 H) 5.93 (br. s., 1 H) 6.46 (d, *J*=2.39 Hz, 1 H) 7.40 (m, *J*=5.80 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.35 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.35, 1.95 Hz, 1 H) 8.21 (d, *J*=2.39 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.93 (m, *J*=4.40 Hz, 1 H) 10.09 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 576.

Ejemplo 25: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(hidroximetil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (386 mg, 0.50 mmol) en DMF (10 mL) y Et_3N (0.35 mL, 2.5 mmol) se le añadió $(n\text{-octil})_3SiH$ (368 mg, 1.0 mmol). Se desgasificó la mezcla bajo 1 atm de balón de CO y se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (72 mg, 0.10 mmol), se desgasificó nuevamente con 1 atm de CO y se calentó a 80 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna de fase normal sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-formil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido amarillo claro contaminado con aproximadamente 25 % de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como subproducto. La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente.

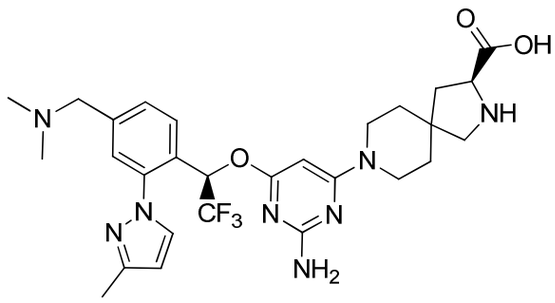
Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-formil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (36 mg, 0.05 mmol) en dicloroetano (2 mL) se le añadió $NaCNBH_3$ (1M en THF, 1 mL, 0.5 mmol), seguido de algunas gotas de HOAc. Se agitó la mezcla a TA durante 3 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH y se purificó en HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/HOAc) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(hidroximetil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido pegajoso que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(hidroximetil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 4: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(hidroximetil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (t, J=5.15 Hz, 4 H) 1.91 - 2.12 (m, 7 H) 2.30 (dd, J=13.23, 9.42 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 3.07 - 3.26 (m, 2 H) 3.39 - 3.54 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 3.99 - 4.13 (m, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 5.71 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.74 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.45 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 562.

Ejemplo 26: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((dimetilamino)metil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-formil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (166 mg, 0.23 mmol, véase el ej. 25) en dicloroetano (4 mL) y HOAc (10 mg) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (242 mg, 1.15 mmol) y Me_2NH (2M en THF, 0.58 mL, 1.15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (1 mL) y se purificó mediante HPLC de fase inversa ($MeOH/H_2O$/HOAc) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((dimetilamino)metil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

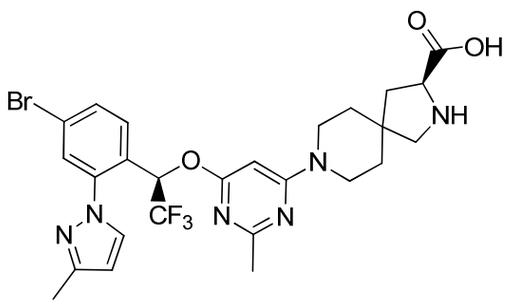
Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((dimetilamino)metil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((dimetilamino)metil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.66 - 1.81 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.62, 8.54 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.49 (dd, J=13.62, 8.88 Hz, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.90 (s, 3 H)

3.58 - 3.90 (m, 4 H) 4.37 - 4.49 (m, 2 H) 4.56 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 6.37 (br. s., 1 H) 6.43 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 7.71 - 7.78 (m, 2 H) 7.85 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.39 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 589.

Ejemplo 27: ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 1(*R*)-1-[4-bromo-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanol (15.7 g, 46.3 mmol, intermedio 1) en dioxano (200 mL) se le añadió 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (30.6 g, 51 mmol) y Cs_2CO_3 (61.2 g, 187 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 30 h, se enfrió a TA y se filtró. Se concentró el residuo al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal sobre gel de sílice (CH_2Cl_2/heptano) para proporcionar (R)-4-(1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloro-2-metilpirimidina como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de (R)-4-(1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloro-2-metilpirimidina (21 g) en dioxano (200 ml) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (15 g) y Na_2CO_3 (14 g). Se calentó la reacción a 90 ºC durante 48 h, se enfrió a TA, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc /heptano) proporcionó 8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

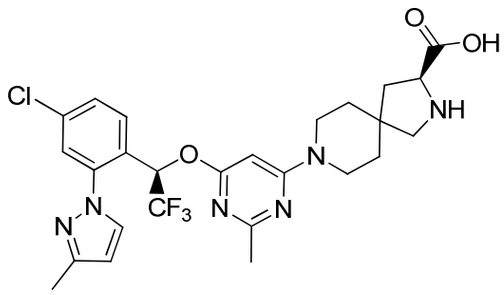
Etapa 4: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 5: la hidrólisis de 8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.64 (br. s., 4 H) 2.10 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.35 (dd, J=13.37, 9.27 Hz, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.28 (d, J=11.91 Hz, 1 H) 3.45 - 3.67 (m, 2 H) 3.75 (br. s., 2 H) 4.10 (dd, J=8.98, 7.22 Hz,

1 H) 6.17 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=6.44 Hz, 1 H) 7.58 - 7.75 (m, 3 H) 8.03 (d, J=2.15 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 609.

Ejemplo 28: ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metil pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (remplazando 1(*R*)-1-[4-bromo-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanol por 1(*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanol, intermedio 3) y se obtuvo como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.34 - 1.54 (m, 4 H) 1.82 (dd, J=13.01, 6.76 Hz, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.92 (d, J=11.52 Hz, 1 H) 3.06 (d, J=11.52 Hz, 1 H) 3.42 - 3.65 (m, 4 H) 3.70 (dd, J=8.91, 7.00 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.43 (q, J=6.93 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 8.70 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 565.

Procedimientos de acoplamiento de biarilo generales (Suzuki)

Método A de acoplamiento de biarilo

Etapa 1: a una mezcla de ácido (S)-2-((benciloxi)carbonil)-8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3 del ejemplo 10m) (150 mg, 0.2 mmol), un ácido arilborónico (0.4 mmol), Pd(N,N-dimetil μ-alaninato)$_2$ (3.42 mg, 0.01 mmol) y K_3PO_4 (128 mg, 0.6 mmol) se le añadió agua (3.0 mL) y EtOH (3.0 mL). Se agitó la mezcla a 50 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron los compuestos de biarilo diana mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2:MeOH).

Etapa 2: la posterior desprotección de N-CBZ mediante el método A proporcionó los aminoácidos espirocíclicos diana finales.

Método B de acoplamiento de biarilo

Etapa 1: a una mezcla de ácido (S)-2-((benciloxi)carbonil)-8-(6-((R)-1-(4-bromo-

2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3 del ejemplo 10m) (150 mg, 0.2 mmol), un ácido arilborónico (0.4 mmol), $Pd(OAc)_2$ • (1,1,3,3-tetrametil-2-N-butilguanidina)$_2$ (5.7 mg, 0.01 mmol) y K_2CO_3 (83.5 mg, 0.61 mmol) se le añadió agua (1.0 mL) y dioxano (3.0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 44 ºC durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificaron los compuestos de biarilo diana mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2:MeOH).

Etapa 2: la posterior desprotección de N-CBZ mediante el método A proporcionó los aminoácidos espirocíclicos diana finales.

Utilizando el esquema genérico a continuación y empleando el método A de acoplamiento de biarilo, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 9.

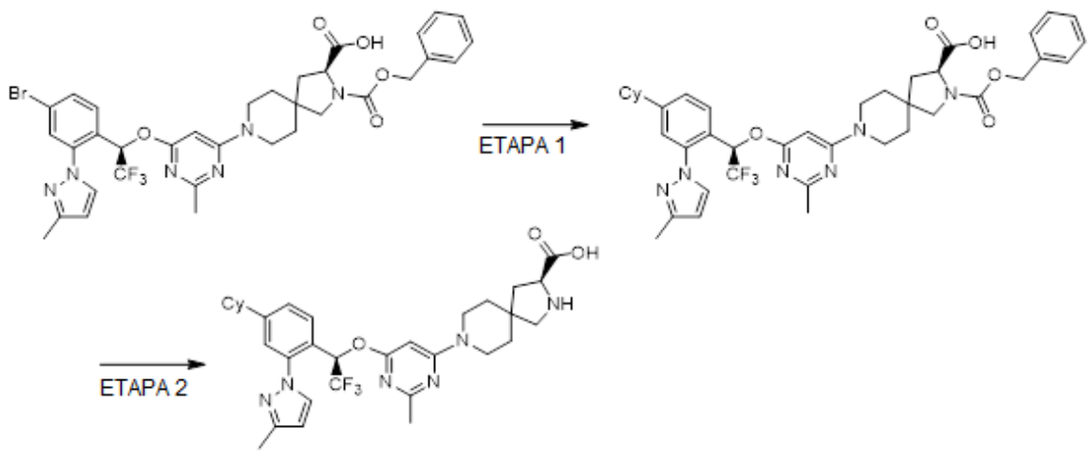
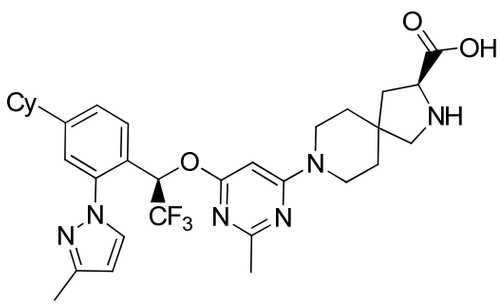
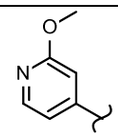
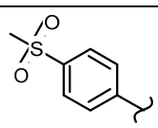
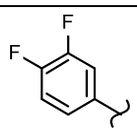
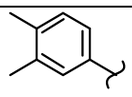
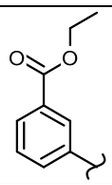
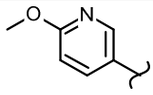
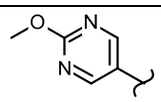
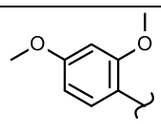
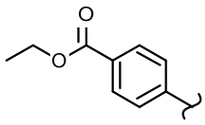
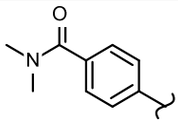
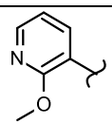
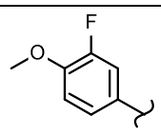
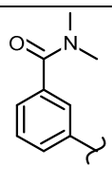


Tabla 9.

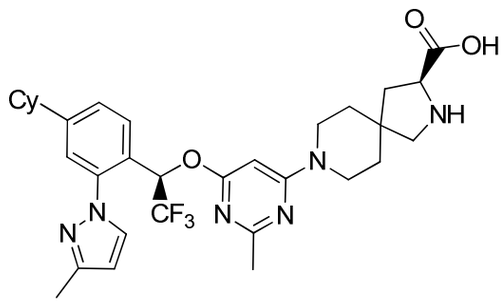


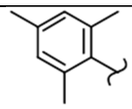
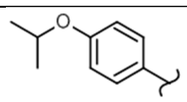
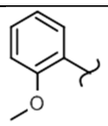
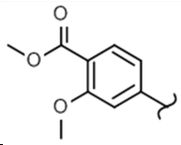
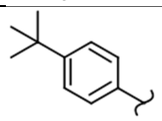
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
29a		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	638
29b		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	686
29c		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	645
29d		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	635
29e		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	680
29f		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639

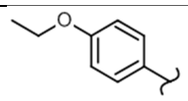
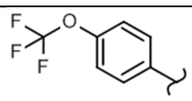
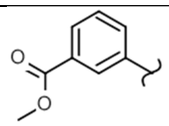
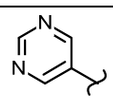
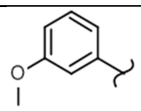
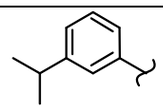
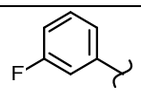
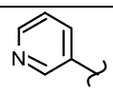
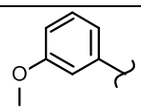
29g		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
29h		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2',4'-dimetoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	668
29i		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	679
29j		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	678
29k		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639
29l		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	655.6
29m		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	679

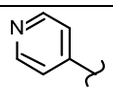
Utilizando el esquema genérico anterior con el método B de acoplamiento de biarilo, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 10.

Tabla 10.

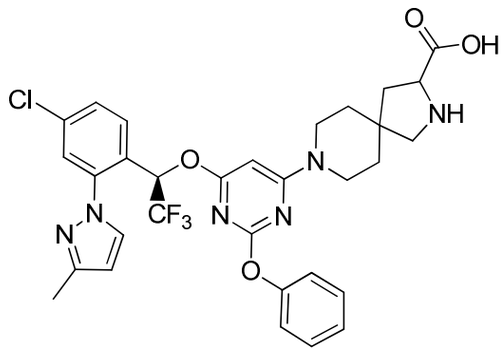


Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
29n		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	650
29o		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	666
29p		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	638
29q		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	695
29r		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	663

29s		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	652
29t		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	692
29u		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	666
29v		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	609
29w		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	637
29x		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	650
29y		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	626
29z		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	609
29aa		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	638

29ab		ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	608

Ejemplo 30a: ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-fenoxipirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de (*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetanol (5.00 g, 17.2 mmol) y 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (3.36 g, 17.2 mmol) en dioxano (250 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (16.8 g, 51.6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 90 h y se enfrió a TA. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (EtOAc:heptano) proporcionó 4-cloro-6-[(*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]-2-metilsulfanilpirimidina como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 4-cloro-6-[(*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]-2-metilsulfanilpirimidina (4 g, 8.95 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se le añadió *m*-CPBA (4.2 g de una fuente al 77 % (p/p), 18.8 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 15 h. Se diluyó la reacción con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (EtOAc:heptano) proporcionó 4-cloro-6-[(1*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]-2-metilsulfonilpirimidina como un sólido blancuzco.

Etapa 3: a una solución de 4-cloro-6-[(1*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]-2-metilsulfonilpirimidina (2.49 g, 5.17 mmol) en dioxano (100 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (1.8 g, 5.2 mmol), Cs_2CO_3 (5.06 g, 15.5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1.5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (EtOAc:heptano) proporcionó 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco (1.3 g) además de 8-(4-cloro-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

Etapa 4: a una solución de 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (2.10 g, 2.65 mmol) en 2:1 THF:H_2O (90 mL) se le añadió LiOH (127 mg, 5.3 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 21 h, después de lo cual se le añadió LiOH adicional (65 mg, 2.6 mmol) y se agitó la reacción durante 8 h más. Se inactivó la reacción con 1 N HCl a pH<1 y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-((benciloxi)carbonil)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 5: a una solución de ácido 2-((benciloxi)carbonil)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (300 mg, 0.393 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió fenol (74 mg, 0.79 mmol), Cs_2CO_3 (512 mg, 1.5 mmol) y se calentó la reacción a 70 °C durante 21 h. Se enfrió la reacción a TA, se diluyó con agua, se acidificó a pH<1 con 1 N HCl y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de fase inversa de 50 g Isco Gold RediSep (H_2O:HOAc : 99:1 MeOH:HOAc 99:1) proporcionó ácido 2-((benciloxi)carbonil)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-fenoxipirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco.

Etapa 6: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 11a como se describió arriba para el ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-fenoxipirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 30a).

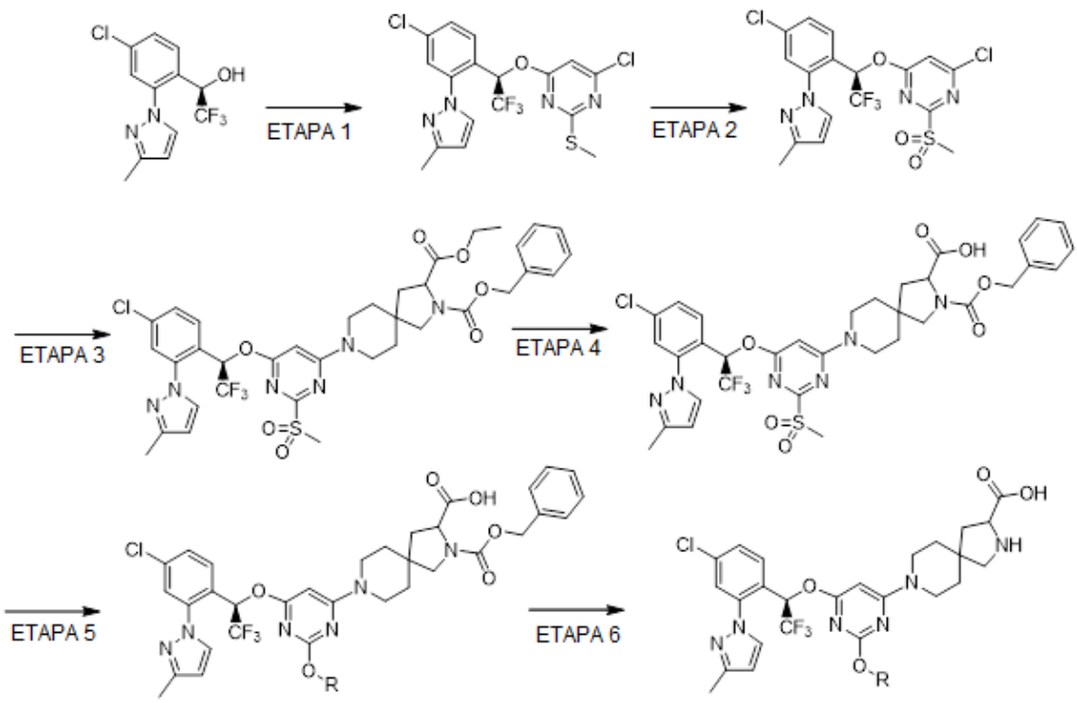
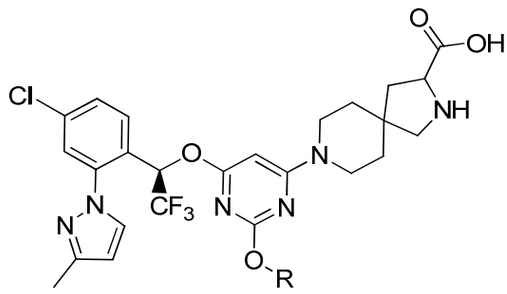


Tabla 11a.



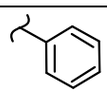
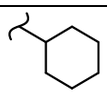
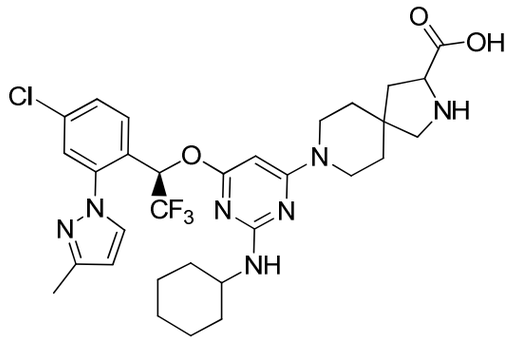
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
30a		ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-fenoxipirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	644
30b		ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	649

Tabla 11b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 11a

Ej. N.º	**NMR**
30a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (br. s., 4 H), 2.00 - 2.31 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.06 - 3.28 (m, 2 H), 3.36 - 3.71 (m, 4 H), 4.07 (dd, J = 8.83, 7.37 Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 6.30 (d, J = 2.34 Hz, 1 H), 6.70 (q, J = 6.43 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.54, 2.15 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.54 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.39 Hz, 1 H).
30b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.16 - 1.95 (m, 14 H), 2.04 - 2.35 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.07 - 3.30 (m, 2 H), 3.43 - 3.82 (m, 4 H), 4.09 (dd, J = 8.86, 7.39 Hz, 1 H), 4.80 - 4.95 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 6.37 (d, J = 2.39 Hz, 1 H), 7.01 - 7.13 (m, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 9.08 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 2.34 Hz, 1 H)

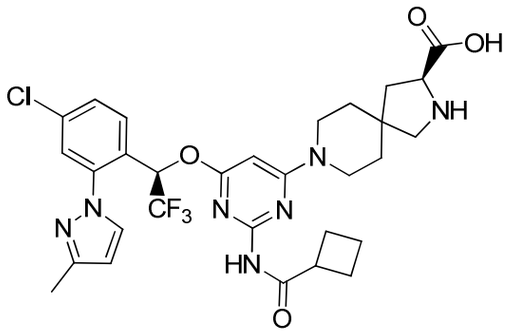
Ejemplo 31: ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba mediante el reemplazo del alcohol en la etapa 5 del ejemplo 30a por ciclohexilamina.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.99 - 1.95 (m, 14 H), 2.02 - 2.37 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.07 - 3.29 (m, 2 H), 3.41 - 3.77 (m, 5 H), 4.09 (dd, *J* = 9.10, 7.15 Hz, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 6.39 (d, *J* = 2.39 Hz, 1 H), 6.87 - 7.21 (m, 1 H), 7.49 (dtd, *J* = 4.48, 2.26, 2.26, 2.12 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 650.

Ejemplo 32: ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclobutanocarboxamido)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

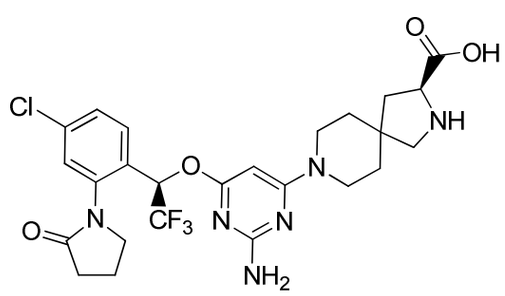


Etapa 1: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (producto de la etapa 3, ejemplo 10m) (300 mg, 0.412 mmol) en piridina (1.0 mL) se le añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (54 mg, 0.045 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con 0.5 N HCl. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 40 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclobutanocarboxamido) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se preparó el compuesto del título mediante la eliminación de N-CBZ utilizando el método B general para proporcionar un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.66 (d, J = 4.30 Hz, 4 H), 1.78 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 - 2.38 (m, 6 H), 2.39 (s, 3 H), 3.12 - 3.32 (m, 2 H), 3.47 - 3.90 (m, 5 H), 4.10 (dd, J = 9.10, 7.20 Hz, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 6.41 (d, J = 2.34 Hz, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 8.49 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 649.

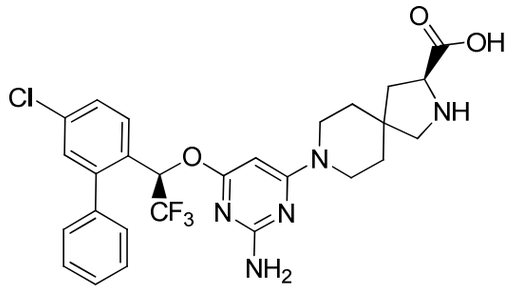
Ejemplo 33: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(5-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)pirrolidin-2-ona.

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ ppm 1.23 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.66 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (m, 3H). LCMS (MH+): 570.

Ejemplo 34c: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de (R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (intermedio 43) (400 mg, 1.4 mmol) en dioxano (25 mL) se le añadió 4,6-dicloropirimidin-2-amina (1.1 g, 7 mmol) y Cs_2CO_3 (1.3 g, 4 mmol). Se calentó la mezcla durante 24 h a 80 ºC. Se enfrió la reacción a TA y se filtró. Se retiró el disolvente al vacío y se añadió CH_2Cl_2 y heptano. Se redujo el volumen del disolvente hasta que se precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se repitió el procedimiento varias veces para proporcionar (R)-4-(1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloropirimidin-2-amina como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de (R)-4-(1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloropirimidin-2-amina (100 mg, 0.24 mmol, etapa 1) en dioxano (5 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (100 mg, 0.29 mmol) y $NaHCO_3$ (300 mg, 3.5 mmol). Después de 5 h, se añadió una cantidad adicional de $NaHCO_3$ (300 mg, 3.5 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante 36 h. Se enfrió la reacción a TA y se filtró. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

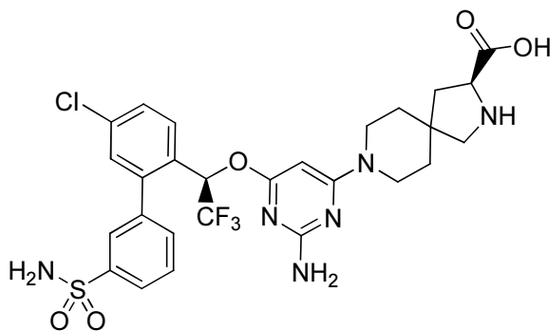
Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (100 mg, 0.13 mmol) en 10:1 dioxano:agua (5 mL) se le añadió ácido fenil borónico (33 mg, 0.27 mmol), $KHCO_3$ (27 mg, 0.3 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (6 mg, 0.007 mmol). Se calentó la reacción a 100 ºC durante 15 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 4: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 5: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco como la forma zwiteriónica.

Ejemplo 34u: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (500 mg, 0.688 mmol) en 10:1 dioxano:agua (11 mL) se le añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (195 mg, 0.7 mmol), $KHCO_3$ (207 mg, 2.06 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (56 mg, 0.069 mmol). Se calentó la reacción a 100 ºC durante 15 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-

etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se pueden preparar los siguientes ejemplos de la tabla 12a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34u).

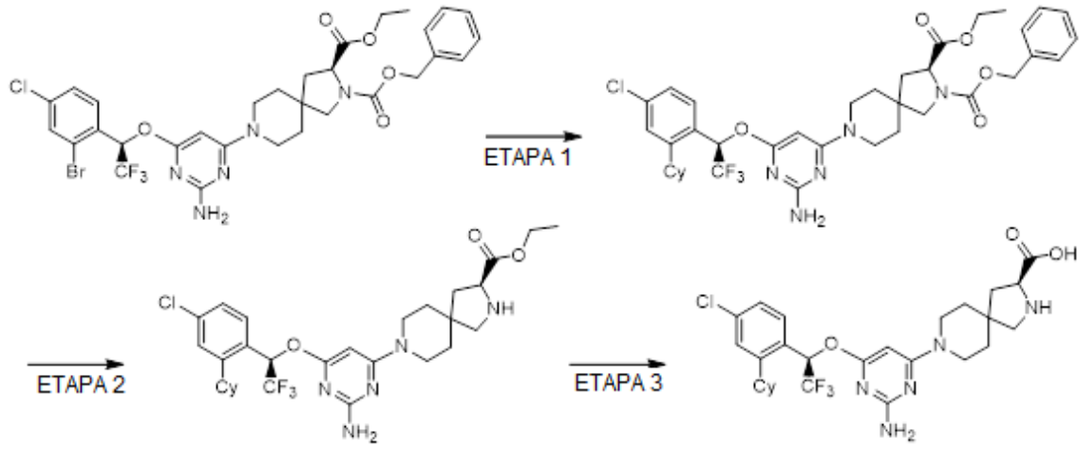
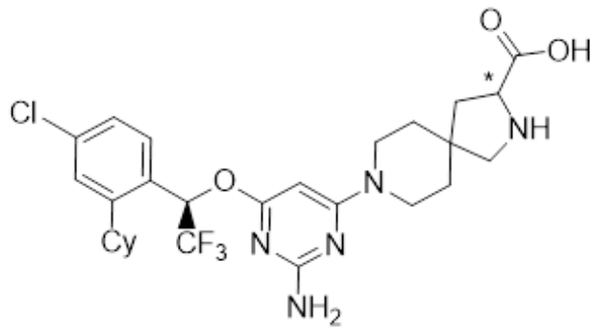
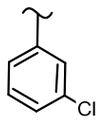
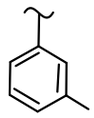
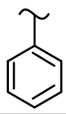
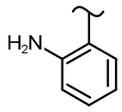
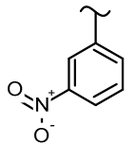
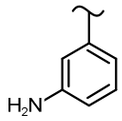
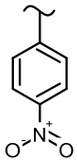
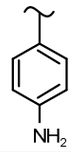
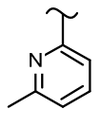
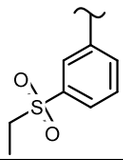
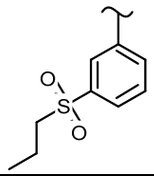
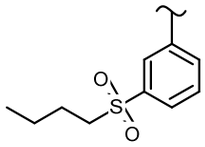
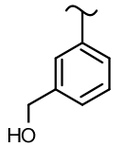
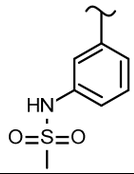


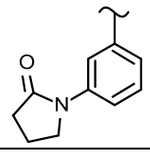
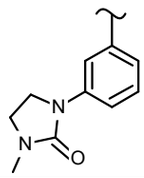
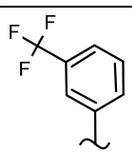
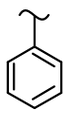
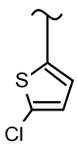
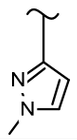
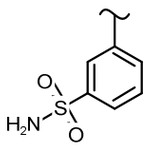
Tabla 12a.

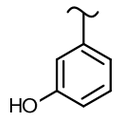
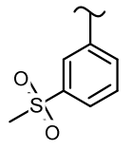
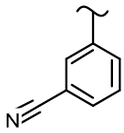
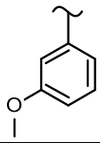
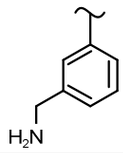
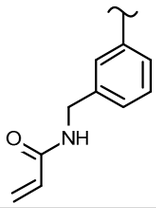
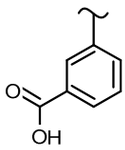


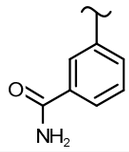
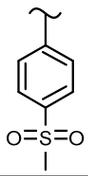
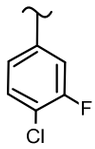
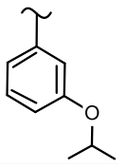
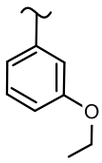
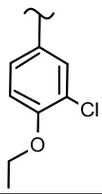
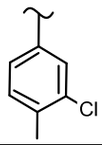
* Estereoquímica definida en el nombre en la tabla de abajo

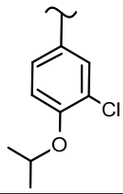
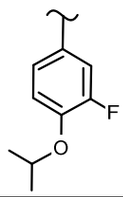
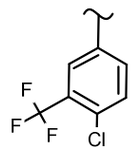
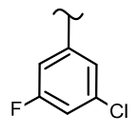
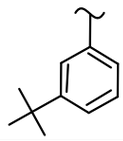
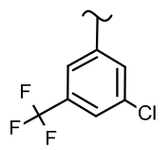
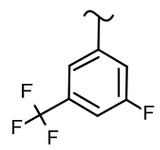
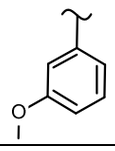
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
34a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
34b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
34c		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	563
34d		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
34e		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	606
34f		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
34g		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	607

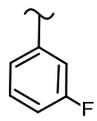
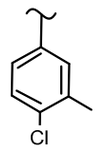
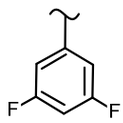
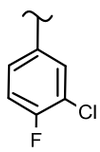
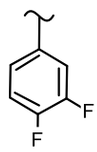
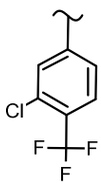
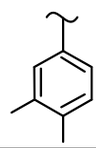
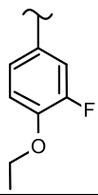
34h		ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
34i		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	578
34j		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	655
34k		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(propilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	669
34l		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(butilsulfonil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	682
34m		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	592
34n		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	656

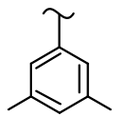
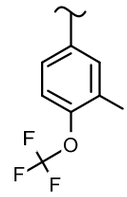
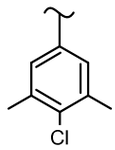
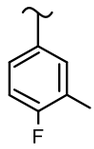
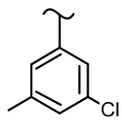
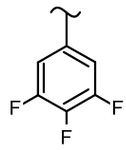
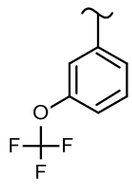
34o		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	646
34p		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	660.5
34q		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	630
34r		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	563
34s		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	604
34t		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	566
34u		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	641

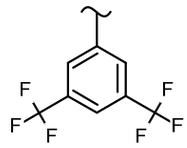
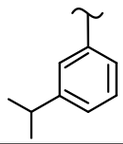
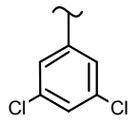
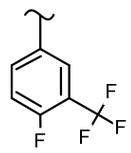
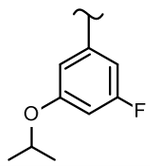
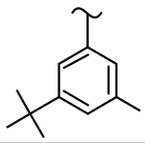
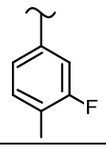
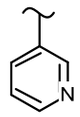
34v		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	578
34w		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
34x		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	587
34y		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	592
34z		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(aminometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	591
34aa		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(acrilamidometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	645
34ab		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	606

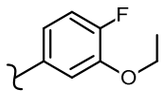
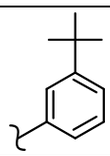
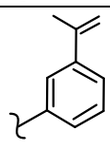
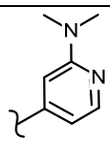
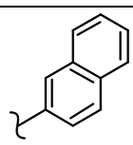
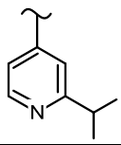
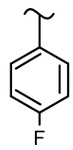
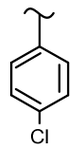
34ac		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	605
34ad		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
34ae		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	641
34af		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	615
34ag		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	621
34ah		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	607
34ai		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	642
34aj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	611

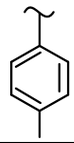
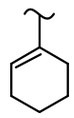
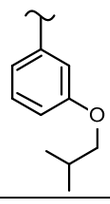
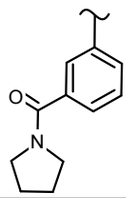
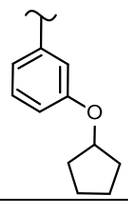
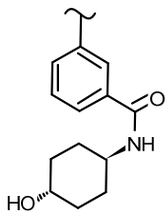
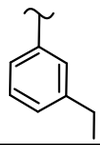
34ak		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	655
34al		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639
34am		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	665
34an		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	615
34ao		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	619
34ap		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	665
34aq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	648
34ar		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	593

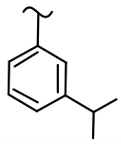
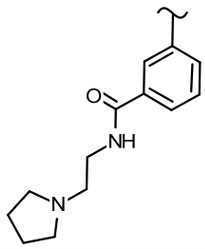
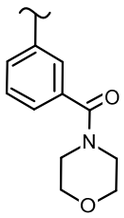
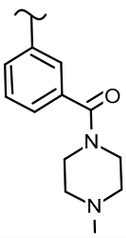
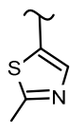
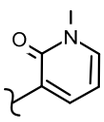
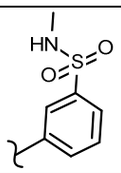
34as		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580
34at		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	611
34au		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	598
34av		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	615
34aw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	598
34ax		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	665
34ay		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	591
34az		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	625

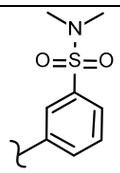
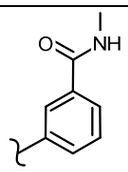
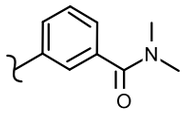
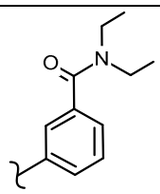
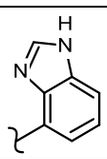
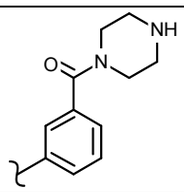
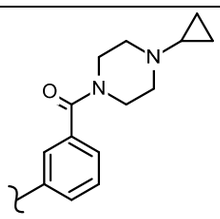
34ba		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	591
34bb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	661
34bc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	625
34bd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	595
34be		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	611
34bf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	616
34bg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	696

34bh		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	698
34bi		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	605
34bj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	631
34bk		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	648
34bl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	639
34bm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	633
34bn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	595
34bo		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	563

34bp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	625
34bq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	619
34br		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxílico	603
34bs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	603
34bt		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(naftalen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	613
34bu		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	606
34bv		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	525
34bw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597

34bx		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
34by		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	567
34bz		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	635
34ca		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	660
34cb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	647
34cc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	740
34cd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	591

34ce		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	633
34cf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	703
34cg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	676
34ch		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	689
34ci		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metiltiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	584
34cj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	594
34ck		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N-metilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	656

34cl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N,N-dimetilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	670
34cm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	620
34cn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	634
34co		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	662
34cp		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	603
34cq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	675
34cr		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	716

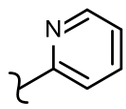
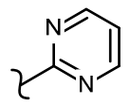
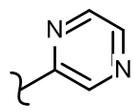
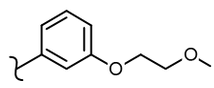
34cs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	564
34ct		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	564
34cu		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	565
34cv		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	637

Tabla 12b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 12ª

Ej. N.º	**NMR**
34a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.10 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.25 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.63 (m, 3H), 4.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
34b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (q, J = 5.6 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.62 (tt, J = 9.2, 4.9 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

34c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.62 (d, J=4.88 Hz, 4 H) 2.08 (dd, J=13.47, 7.22 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.37, 9.27 Hz, 1 H) 3.08 - 3.19 (m, 1H) 3.28 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.38 - 3.56 (m, 2 H) 3.63 (d, J=5.66 Hz, 2 H) 4.11 (dd, J=8.98, 7.22 Hz, 1 H) 5.51 (s, 1 H) 6.66 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.41 - 7.52 (m, 4 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H)
34d	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.9 (m,4H), 1.98 (m,1H), 2.26 (m,1H), 3.01 (m,1H), 3.17 (m,1H), 3.48 (m,2H), 3.60 (m,2H), 3.95 (m,1H), 5.53-5.52 (d,1H), 6.26-6.22 (q,1H), 6.97-6.69 (m, 3H), 7.31-7.17(m,2H), 7.47-7.44 (m,1H), 7.74-7.63 (m,1H)
34e	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.61 (m, 4 H), 2.07-2.04 (m, 1 H), 2.37-2.33 (m, 1 H), 3.15-3.12 (d, 1 H, J=11.8 Hz), 3.25 (d, 1 H, J=11.8 Hz), 3.50-3.47 (m, 2 H), 3.67-3.66 (m, 2 H), 4.11-4.07 (t, 1H), 5.58 (s, 1 H), 6.58-6.53 (q, 1 H, J=6.8 Hz), 7.36 (s, 1 H), 7.53-7.51 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 7.70-7.67 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 7.82-7.78 (m, 2 H), 8.38-8.36 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 8.58 (s, 1 H)
34f	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.58 (m, 4 H), 2.05-2.02 (m, 1 H), 2.31-2.30 (m, 1 H), 3.28-3.21 (d, 1 H, J =11.8 Hz), 3.48-3.46 (m, 2 H, J =11.8 Hz), 3.68-3.51 (m, 2 H), 4.08-4.01 (q, 1 H, J =7.0 Hz), 5.44 (s, 1 H), 6.76-6.69 (m, 4 H), 7.26-7.21 (m, 2 H), 7.41-7.40 (d, 1 H, J =8.4 Hz), 7.66-7.64 (d, 1 H, J =8.4 Hz)
34g	^{1}H-NMR 400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.28 (m,2H), 1.63 (m 4H), 2.10-2.04 (m,1H), 2.42-2.36 (m,1H), 3.19-3.16 (d, J =6.0,2H), 3.26 (s,1H), 3.65 (m,2H), 4.28-4.24 (t, J=16.0,1H), 5.58 (s 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 7.37-7.36 (d, J =4.0,1H), 7.54-7.51 (dd, J=12.0, 4.0,1H), 7.72-7.70 (d, J =8.0,1H), 7.78-7.76 (d, J =8.0,2H), 8.43-8.41 (d, J=8.0,2H)
34h	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.29 (m,2H), 1.58 (m,4H), 2.07-2.02 (m,1H), 2.33-2.28(m,1H), 3.11-3.08 (d, J=12.0,1H), 3.24-3.21 (d, J=12.0, 1H), 3.48-3.41(m,2H), 3.60-3.55(m,2H), 4.08-4.04 (t, J=16.0, 1H), 5.39 (d, J =2.0,1H), 6.66-6.63 (m,1H),), 6.86-6.84 (d, J =8.02H), 7.19-7.17 (d, J =8.0,2H), 7.25-7.24 (d, J =4.0,1H), 7.37-7.35 (dd, J =8.0, 6.0,1H), 7.63-7.61(d, J=8.0,1H)
34i	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 7.88 (t, J=7.68 Hz,1 H), 7.70 (d, J=8.52 Hz,1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.35 (d, J=7.76 Hz,1 H), 6.99 (q, J=6.96 Hz, 1H), 5.69 (s, 1 H), 4.06 (t, J=7.48 Hz,2 H), 3.62 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.22 (d,J=11.64 Hz, 1H),3.09 (d, J=11.44 Hz,1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 2.03 (m,1H), 1.57 (m, 4 H).

34j	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.63 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 4.11 (M, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.63 (m, 1H) , 7.36 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 8.43 (s, 1H)
34k	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 0.96 (t, J=12.0, 4H), 1.70-1.62 (m, 8H), 2.06 (s, 1H), 2.32 (s, 1H),3.24 (d, J = 12.0, 1H), 3.50(s, 2H), 3.67(s, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.62 (q, J=8.0, 1H), 7.37(s,1H), 7.50 (d,1H,J=8.0),7.79-7.69 (m,2H), 7.83(t,1H,J=8.0), 8.03(d,1H,J=8.0), 8.45 (s, 1H)
34l	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.47 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.51-7.49 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.64-6.59 (q, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 4.12-4.08 (t, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 3.26 (d, 1 H), 3.13 (d, 1 H), 2.35-2.32 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.63 (m, 6 H), 1.34 (q, 2 H), 0.84-0.80 (t, 3 H)
34m	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 7.74-7.66 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 6.73-6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.60 (m, 4H)
34n	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4)δ ppm 7.66 (d, 1 H,J=8.6 Hz), 7.50 (m, 3 H), 7.31 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H,J=8.2 Hz), 6.61 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.63 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.21 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.37 (m, 1 H),2.07 (m, 1 H), 1.62 (m, 4 H)
34o	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (s,1H) ,7.60-7.67 (m,2H) ,7.52-7.54 (m,1H),7.40 -7.46 (m, 1H),7.31 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.24 (m,1H),6.61 -6.66 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.39 -4.04 (m, 4H), 3.52 -3.60 (m,2H), 3.42 -3.50 (m, 2H), 3.15 -3.18 (d,1H), 2.96 -2.99 (d,1H), 2.60 -2.64 (m, 2H), 2.18 -2.28 (m, 3H),1.96 -2.00 (m, 1H), 1.58 -1.59 (m, 4H)
34p	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.00 (s,1H), 7.56 -7.58 (m,1H), 7.43 -7.49 (m,2H), 7.26 -7.27 (m, 2H), 6.97 -7.97 (m, 1H), 6.59 -6.55 (m,1H), 5.48 (s, 1H), 3.78 -3.82 (m, 1H), 3.70 -3.74 (m,2H), 3.39-3.44 (m, 6H), 2.98 -3.02 (d,1H), 2.82 -2.85 (d,1H), 2.70 (s, 3H), 2.04 -2.11 (m, 1H), 1.69 -1.75 (m, 1H), 1.36 -1.40 (m, 4H)
34q	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.64 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.08 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 16H), 6.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 5H)

34r	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 1.62 (d, J=4.88 Hz, 4 H) 2.08 (dd, J=13.47, 7.22 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.37, 9.27 Hz, 1 H) 3.08 - 3.19 (m, 1H) 3.28 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.38 - 3.56 (m, 2 H) 3.63 (d, J=5.66 Hz, 2 H) 4.11 (dd, J=8.98, 7.22 Hz, 1 H) 5.51 (s, 1 H) 6.66 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.41 - 7.52 (m, 4 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H)
34s	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (d, J=5.47 Hz, 4 H) 1.98 - 2.12 (m, 1 H) 2.26 - 2.39 (m, 1 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 3.56 - 3.71 (m, 2 H) 4.01 - 4.15 (m, 1 H) 5.51 (s, 1 H) 6.74 - 6.89 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.15 Hz, 11 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 1 H)
34t	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 (d, J=4.69 Hz, 4 H) 1.84 - 2.00 (m, 1 H) 2.09 - 2.31 (m, 1 H) 2.82 - 3.00 (m, 1 H) 3.02 - 3.20 (m, 1 H) 3.32 - 3.64 (m, 4 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H), 5.50 (s, 1 H) 6.63 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 7.13 - 7.27 (m, 1 H) 7.39 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=1.76 Hz, 1 H)
34u	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.75 (m, 4 H) 2.07 (dd, J=13.40, 7.30 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.42, 9.18 Hz, 1 H) 3.07 - 3.29 (m, 2 H) 3.40 - 3.78 (m, 4 H) 4.10 (dd, J=9.10, 7.25 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.61 (q, J=6.59 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.52, 2.22 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.65 - 7.80 (m, 2 H) 7.97 - 8.10 (m, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H)
34v	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.71 (m, 4 H) 2.07 (dd, J=13.42, 7.27 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=13.47, 9.27 Hz, 1 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.36 - 3.76 (m, 4 H) 4.09 (dd, J=9.15, 7.20 Hz, 1 H) 5.48 (s, 1 H) 6.74 (q, J=7.00 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, J=8.19, 2.48, 0.85 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=7.88 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.49, 2.25 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.49 Hz, 1 H)
34w	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.43 - 1.76 (m, 4 H) 2.08 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.42, 9.22 Hz, 1 H) 3.13 - 3.29 (m, 5 H) 3.41 - 3.77 (m, 4 H) 4.10 (dd, J=9.18, 7.17 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.57 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.52, 2.17 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.78 - 7.87 (m, 1 H) 8.04 - 8.15 (m, 1 H) 8.41 (d, J=0.39 Hz,1 H)
34x	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.46 - 1.69 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=13.25, 9.20 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.35, 8.66 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 4 H) 4.45 (t, J=6.49 Hz, 1 H) 5.84 (br. s., 1 H), 6.56 (q, J=6.77 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=1.07 Hz, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 2 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 2 H) 8.97 (br. s., 1 H) 10.23 (br. s., 1 H)

34y	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.46 - 1.71 (m, 4 H) 1.91 (dd, J=13.32, 9.27 Hz, 1 H) 2.27 - 2.40 (m, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.63 (d, J=5.37 Hz, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.36 - 4.53 (m, 1 H) 5.85 (br. s.,1 H) 6.72 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 6.94 - 7.10 (m, 3 H) 7.40 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.57 - 7.70 (m, 2 H) 8.96 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 10.27 (br. s., 1 H)
34z	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.43 - 1.76 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.18, 9.32 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.30, 8.57 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.67 (br. s., 4 H) 3.97 - 4.18 (m, 2 H) 4.44 (t, J=6.88 Hz, 1H) 5.93 (br. s., 1 H) 6.75 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=1.66 Hz, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.57 - 7.71 (m, 5 H) 8.58 (br. s., 3 H) 9.01 (br. s., 1 H) 10.55 (br. s., 1 H)
34aa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.68 - 1.86 (m, 5 H) 2.13 (dd, J=13.69, 8.66 Hz, 1 H) 2.54 (dd, J=13.72, 8.98 Hz, 1 H) 3.56 (br. s., 1 H) 3.67 (br. s., 3 H) 4.44 - 4.63 (m, 3 H) 5.70 (dd, J=9.42,2.54 Hz, 1 H) 6.19 - 6.35 (m, 2 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.28 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.43 (d, J=7.86 Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 7.71 (d, J=8.64 Hz, 1 H)
34ab	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.44 - 1.69 (m, 4 H) 1.91 (dd, J=13.28, 9.18 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.15, 8.61 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 4 H) 4.37 - 4.53 (m, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 6.62 (q, J=6.78 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=1.22 Hz, 1 H) 7.65 (s, 2 H) 7.70 (d, J=4.78 Hz, 2 H) 7.99 - 8.12 (m, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.96 (d, J=5.03 Hz, 1 H) 10.25 (br. s., 1 H)
34ac	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (d, J=4.15 Hz, 4 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.26 - 2.43 (m, 1 H) 3.08 - 3.29 (m, 2 H) 3.40 - 3.77 (m, 4 H) 4.09 (dd, J=8.98, 7.27 Hz, 1 H) 5.55 (s, 1 H) 6.55 - 6.70 (m, 1 H) 7.30 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.47, 2.07 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 7.67 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.52, 1.00 Hz, 1 H) 8.32 - 8.50 (m, 1 H)
34ad	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 1.76 (m, 4 H) 2.07 (dd, J=13.20, 7.15 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.47, 9.27 Hz, 1 H) 3.14 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.27 (d, J=11.86 Hz, 1 H) 3.40 - 3.76 (m, 4 H) 4.09 (dd, J=9.03, 7.27 Hz, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 6.60 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.49, 2.20 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.76 Hz, 2 H) 8.14 (d, J=8.64 Hz, 2 H)

34ae	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (q, J=4.88 Hz, 4 H) 2.07 (dd, J=13.37, 7.13 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=13.42, 9.22 Hz, 1 H) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.74 (m, 4 H) 4.10 (dd, J=8.91, 7.35 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H) 6.53 - 6.69 (m, 1 H) 7.33 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.52, 2.22 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=7.96 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.64 Hz, 2 H)
34af	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (q, J = 6.0, 5.0 Hz, 17H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 5H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 5H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 3.27 (d, J = 11.8 Hz, 13H), 3.49 (m, 9H), 3.64 (ddt, J = 15.7, 10.7, 5.2 Hz, 9H), 4.11 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 5H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 7.33 (m, 7H), 7.47 (m, 8H), 7.66 (m, 8H)
34ag	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.86 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 7H), 1.58 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.98 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 (ddt, J = 19.2, 12.6, 5.9 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 12.8, 7.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.73 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ah	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 6.2, 5.4 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 14.5, 6.2 Hz, 2H), 4.13 (tt, J = 9.7, 7.2 Hz, 3H), 4.87 (s, 17H), 6.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ai	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.06 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 8.9 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 21.0, 14.2, 7.2 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 8.9, 8.1 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.88 (s, 15H), 5.52 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
34aj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 4H), 1.99 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.46 (ddt, J = 21.0, 13.5, 6.0 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

34ak	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.64 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34al	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.60 (m, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.64 (q, J = 12.4, 10.4 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.70 (hept, J = 5.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.67 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
34am	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.61 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 18.1, 13.6, 6.0 Hz, 2H), 3.65 (tt, J = 11.7, 4.8 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 17.6, 16.6, 4.9 Hz, 3H)
34an	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 5.9, 5.4 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 21.4, 12.5, 5.9 Hz, 2H), 3.65 (td, J = 12.3, 10.3, 5.5 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.59 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ao	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 2H), 1.30 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.36 (s, 10H), 1.60 (m, 5H), 2.34 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 3.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 38H), 6.62 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ap	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 2.08 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.0, 11.6 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 4.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.5 Hz, 2H)

34aq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 4H), 2.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 24.2, 8.0 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 4H)
34ar	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (q, J = 7.9, 6.6 Hz, 4H), 1.92 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 20.3, 13.1, 6.1 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.87 (s, 4H), 5.48 (s, 1H), 6.70 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34as	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 21.9, 7.2 Hz, 3H), 3.65 (ddt, J = 15.1, 10.1, 5.2 Hz, 3H), 4.09 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 26H), 5.53 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.47 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34at	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.60 (q, J = 5.1 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.47 (ddt, J = 19.8, 12.7, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 12.9, 7.5 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.0, 7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34au	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.62 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 21.6, 13.6, 6.3 Hz, 2H), 3.66 (ddt, J = 15.6, 10.1, 4.9 Hz, 2H), 4.14 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.1 Hz, 16H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34av	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.61 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.48 (ddt, J = 20.7, 12.7, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (q, J = 8.9, 6.2 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H)

34aw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.60 (q, J = 6.1, 4.9 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.48 (ddt, J = 20.9, 13.3, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (tt, J = 10.8, 5.3 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.87 (s, 17H), 5.54 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ax	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (dd, J = 17.9, 6.7 Hz, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (td, J = 16.5, 14.8, 7.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 20.1, 13.2, 6.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 3H), 5.50 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 24.2, 8.1 Hz, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)
34ay	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.40 (s, 10H), 1.60 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 3.7 Hz, 7H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (dq, J = 22.4, 7.8, 6.8 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34az	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (q, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 1.61 (d, J = 5.7 Hz, 8H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 13.3, 8.8 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.62 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 4.19 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 6.67 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
34ba	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (m, 4H), 2.04 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 7H), 3.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 14.7, 5.8 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.67 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.28 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 (ddt, J = 20.0, 13.0, 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dq, J = 12.7, 6.3 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 17H), 5.52 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H)

34bc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm0.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.60 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.44 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 12.4, 6.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 1.61 (q, J = 5.6 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (m, 4H), 2.84 (s, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.64 (ddt, J = 15.0, 10.2, 5.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34be	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.58 (m, 4H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 21.2, 13.6, 6.9 Hz, 2H), 3.64 (dq, J = 12.3, 5.8 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
34bf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 1.62 (s, 8H), 2.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.66 (s, 5H), 4.12 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
34bg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 2H), 1.30 (d, J = 14.2 Hz, 7H), 1.61 (s, 12H), 2.07 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.46 (d, J = 16.1 Hz, 5H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 7H), 4.18 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 6.58 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.47 (m, 12H), 7.67 (m, 6H)
34bh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 6.3, 5.4 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 20.3, 10.5, 6.5 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.95 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 6.40 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 3H)

34bi	^{1}H NMR 400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.28 (m, 9H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 1.92 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.2, 9.1 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.11 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.44 (ddt, J = 20.6, 13.0, 6.2 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bj	^{1}H NMR400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.55 (m, 6H), 1.82 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.45 (tt, J = 13.0, 6.3 Hz, 3H), 3.65 (ddd, J = 18.3, 10.9, 7.1 Hz, 4H), 4.88 (s, 17H), 5.53 (s, 2H), 6.54 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.28 (s, 1H), 1.62 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.6, 9.1 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 21.5, 14.0, 6.1 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 6.49 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H)
34bl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (m, 8H), 1.56 (q, J = 5.9, 5.2 Hz, 4H), 1.89 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.1, 9.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.1, 12.2, 6.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.68 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.72 (q, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 6.82 (dt, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
34bm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.32 (d, J = 18.8 Hz, 11H), 1.60 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 21.7, 13.4, 6.5 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 2H), 1.53 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 1.80 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.0, 8.9 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.63 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

34bo	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.62 (m, 3H), 5.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.74 (s, 1H)
34bp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.65 (dt, J = 10.9, 5.8 Hz, 4H), 2.08 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 4.13 (qd, J = 7.0, 4.1 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.36 (s, 1H), 1.59 (q, J = 5.8, 4.7 Hz, 0H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 0H), 2.31 (m, 0H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 0H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 0H), 3.42 (d, J = 9.4 Hz, 0H), 3.49 (m, 0H), 3.59 (d, J = 12.4 Hz, 0H), 4.09 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 0H), 4.90 (s, 2H), 5.44 (s, 0H), 6.65 (q, J = 7.0 Hz, 0H), 7.27 (m, 0H), 7.45 (m, 0H), 7.54 (s, 0H), 7.69 (m, 0H)
34br	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.59 (m, 6H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.31 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.47 (dt, J = 24.1, 8.0 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.47 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
34bs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.60 (q, J = 5.9, 5.4 Hz, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (s, 7H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.69 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H)
34bt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.56 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43 (ddt, J = 20.5, 13.2, 6.0 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 13.4, 5.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.68 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (m, 4H)

34bu	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.36 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 6H), 1.73 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 12.2, 5.6 Hz, 4H), 3.85 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H)
34bv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.54 (q, J = 6.0, 5.4 Hz, 4H), 1.80 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 12.8, 8.9 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.61 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 3H), 5.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
34bw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.6, 9.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 23.6, 8.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H)
34bx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (m, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.62 (ddd, J = 15.6, 9.4, 5.2 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 6.64 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34by	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm: 1.30 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.58 (q, J = 4.3, 2.7 Hz, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.98 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.62 (dq, J = 12.8, 5.9 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.75 (q, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34bz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.02 (m, 7H), 1.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.60 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 4H), 2.06 (ddt, J = 14.1, 11.3, 6.7 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 25.3 Hz, 3H), 3.47 (ddt, J = 20.4, 13.1, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.71 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H)

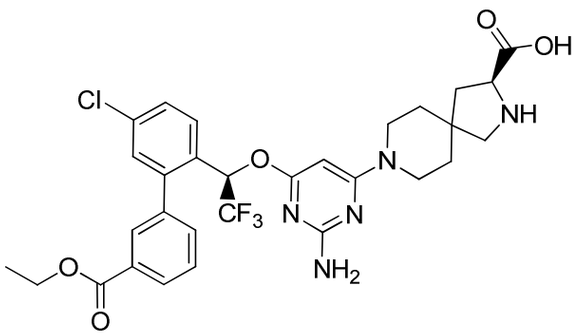
34ca	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.60 (m, 5H), 1.97 (m, 5H), 2.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 8H), 4.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H)
34cb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.90 (m, 8H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 21.4, 13.3, 6.4 Hz, 2H), 3.65 (dq, J = 13.0, 6.2 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.72 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34cc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.49 (m, 8H), 2.02 (m, 5H), 2.33 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 32.1, 26.0, 15.3 Hz, 5H), 3.88 (td, J = 10.6, 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)
34cd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ^{ppm} 1.28 (q, J = 7.6, 6.7 Hz, 4H), 1.57 (p, J = 3.8 Hz, 4H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.45 (ddt, J = 21.2, 13.1, 5.9 Hz, 2H), 3.60 (dt, J = 12.5, 6.8 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 11H), 5.47 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34ce	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 9H), 1.52 (ddd, J = 11.5, 7.0, 4.8 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 4.92 (s, 8H), 5.47 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
34cf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.09 (s, 0H), 0.89 (t, J = 6.5 Hz, 0H), 1.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.59 (m, 0H), 1.84 (s, 0H), 2.02 (d, J = 6.4 Hz, 0H), 2.19 (t, J = 7.8 Hz, 0H), 2.65 (s, 0H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 0H), 2.87 (d, J = 14.6 Hz, 0H), 3.06 (s, 0H), 3.30 (s, 1H), 3.49 (m, 0H), 3.61 (m, 0H), 3.82 (s, 0H), 4.98 (s, 0H), 5.33 (m, 0H), 5.55 (s, 0H), 7.30 (s, 0H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 0H), 7.46 (t, J = 7.3 Hz, 0H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 0H), 7.64 (m, 0H), 7.81 (t, J = 8.6 Hz, 0H), 7.93 (m, 0H), 8.40 (s, 0H)

34cg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.73 (p, J = 7.2, 6.3 Hz, 4H), 2.10 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.61 (m, 11H), 3.78 (d, J = 16.7 Hz, 4H), 4.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 6H)
34ch	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.43 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.95 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.82 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 6H)
34ci	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.59 (m, 5H), 1.99 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.62 (q, J = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.75 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H)
34cj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.58 (s, 8H), 2.06 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.23 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.64 (s, 9H), 4.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 12.8, 6.1 Hz, 2H)
34ck	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.68 (td, J = 14.8, 14.3, 7.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.65 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H)
34cl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (d, J = 5.5 Hz, 5H), 2.04 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.68 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.33 (s, 1H)

34cm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (s, 1H), 1.57 (p, J = 7.6, 6.8 Hz, 4H), 1.86 (dd, J = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H), 3.05 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.46 (ddt, J = 17.4, 13.1, 5.7 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H)
34cn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 2H), 1.62 (q, J = 5.7, 5.0 Hz, 12H), 2.07 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 3H), 2.35 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 3H), 3.09 (d, J = 26.8 Hz, 23H), 3.26 (s, 2H), 3.53 (m, 6H), 3.64 (d, J = 13.0 Hz, 7H), 4.15 (s, 3H), 4.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.71 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 7.56 (m, 15H), 7.78 (s, 3H)
34co	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.61 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (m, 10H), 4.09 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.65 (m, 3H)
34cp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 7H), 1.58 (d, J = 13.6 Hz, 14H), 2.05 (m, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.88 (s, 1H), 3.11 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.25 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.38 (s, 10H), 3.48 (s, 3H), 3.63 (m, 5H), 4.09 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.98 (s, 3H), 5.10 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.44 (s, 5H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 7.76 (s, 7H), 8.11 (m, 3H)
34cq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (s, 3H), 1.62 (s, 8H), 2.08 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.32 (m, 23H), 3.49 (s, 4H), 3.63 (d, J = 19.6 Hz, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.13 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (dq, J = 31.2, 9.5, 9.1 Hz, 7H), 7.84 (s, 2H)
34cr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.46 (m, 4H), 1.28 (s, 1H), 1.58 (s, 4H), 1.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 13.1, 9.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.48 (t, J = 12.1 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.92 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.71 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)

34cl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.71 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.80 (s, 7H), 4.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H)
34cm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.59 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 3.1 Hz, 9H), 3.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.28 (s, 1H)
34cu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83 – 8.77 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 6.87 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.99 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.29 (s, 1H).
34cv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.6 Hz, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.26 – 4.05 (m, 5H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.36 (s, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.33 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 5.6 Hz, 5H).

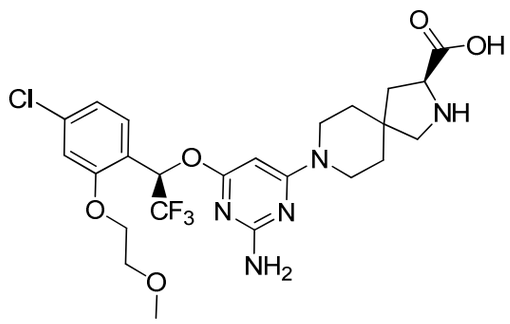
Ejemplo 35: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 20) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 - 1.38 (m, 3 H) 1.47 - 1.72 (m, 4 H) 1.91 (dd, J=13.28, 9.18 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.25, 8.61 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.65 (br. s., 4 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 5.90 (br. s., 1 H) 6.59 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.11 (br. s., 1 H) 7.44 (t, J=1.22 Hz, 1 H) 7.66 (s, 2 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 8.08 (dt, J=6.37, 2.14 Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.98 (d, J=5.61 Hz, 1 H) 10.36 (d, J=5.08 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 634.

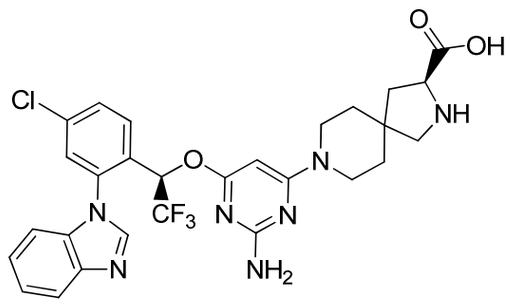
Ejemplo 36: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de (R)-1-(4-bromo-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol y se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.44 - 1.66 (m, 4 H) 1.83 - 1.95 (m, 1 H) 2.34 (dd, J=13.08, 8.79 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.33 (s, 3 H) 3.42 - 3.65 (m, 4 H) 3.67 - 3.79 (m, 2 H) 4.19 - 4.27 (m, 1 H) 4.27 - 4.36 (m, 1 H) 4.48 (t, J=6.49 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.99 (q, J=6.78 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.43 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=5.42 Hz, 1 H) 9.81 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 560.

Ejemplo 36b: ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

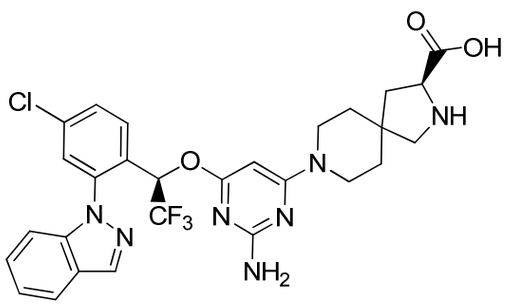


Etapa 1: a una solución de (R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1 g, 3.5 mmol) y 1H-benzo[d]imidazol (408 mg, 3.5 mmol) en tolueno (24 mL) se le añadió secuencialmente CuI (131 mg, 0.69 mmol), K_2CO_3 (1.19 g, 8.63 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (196 mg, 1.38 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con N_2 y se calentó a 130 ºC en un tubo sellado durante 12 h. Después, se enfrió la reacción a TA. Se retiró el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado y se purificó mediante columna instantánea (EtOAc en hexano = 0 al 50 %) para dar **-**(R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol como un sólido blanco.

Etapas 2-5: se preparó el compuesto del título como se describe para el ejemplo 10d (etapas 1-4) para proporcionar un sólido blanco.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.59 (m, 4H), 2.05 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.33 (dt, J = 14.5, 8.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.43 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.54 (s, 1H). LCMS (MH^+): 603.

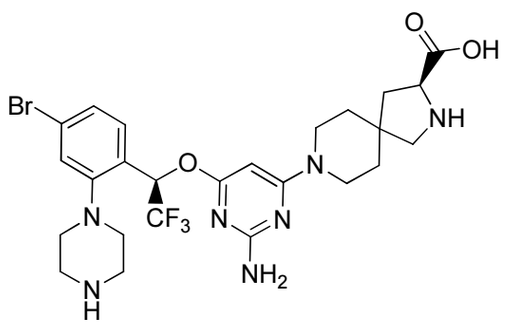
Ejemplo 36c: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 36b) partiendo de 1H-indazol y se obtuvo como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.57 (m, 5H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52 (dddd, J = 44.5, 25.8, 14.0, 7.1 Hz, 5H), 4.13 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.68 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (m, 5H), 8.39 (s, 1H). LCMS (MH^+): 603.

Ejemplo 36d: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(piperazin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: se agitó una mezcla de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (2 g, 9.1 mmol), piperazina-1-carboxilato de bencilo (2.4 g, 10.9 mmol) y K_2CO_3 (2.5 g, 18.26 mmol) en DMF (40 mL) a 150 ºC durante 36 h. Se enfrió la reacción a TA y se extrajo con acetato de etilo, 3 N HCl, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-4-bromobenzoico como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

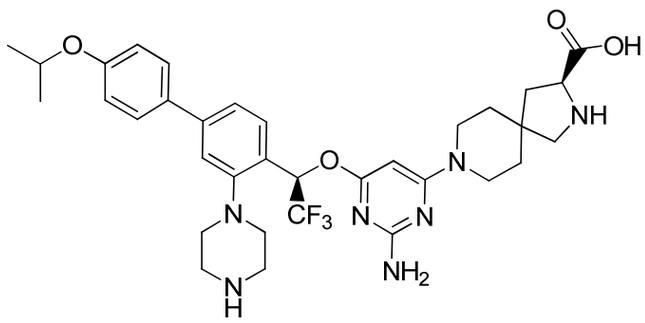
Etapa 2: a una mezcla de ácido 2-(4-((benciloxi) carbonil)piperazin-1-il)-4-

bromobenzoico (2 g, 9.1 mmol) en THF (20 mL) se le añadió por goteo BH_3/THF (1.0 M, 40 mL) a 0 ºC. Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 h, se enfrió a TA, se inactivó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo, 3 N HCl, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante gel de sílice de fase normal (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-(5-bromo-2-(hidroximetil)fenil)piperazina-1-carboxilato de bencilo como un sólido blanco.

Etapas 3-10: se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 54d) siguiendo las etapas 4-11.

^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.90 (dt, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.62 (t, J = 5.6 Hz, 5H), 2.03 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 2H), 3.08 (m, 8H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.31 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H). LCMS (MH+): 615.

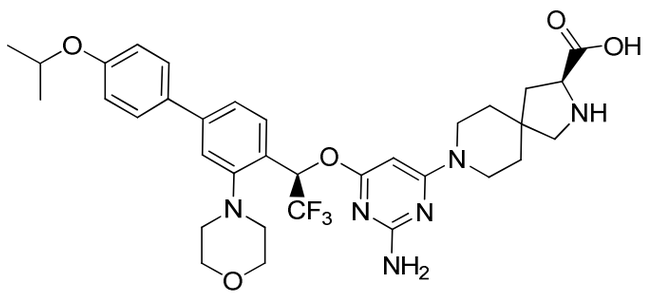
Ejemplo 36e: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título partiendo de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(4-((benciloxi)carbonil)piperazin-1-il)-4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (intermedio de la etapa 8, ejemplo 36d] mediante un acoplamiento de Suzuki con ácido (4-isopropoxifenil)borónico como se describe para el ejemplo 54b.

^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.90 (m, 1H), 1.33 (m, 8H), 1.40 (s, 1H), 1.59 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (m, 10H), 4.09 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H). LCMS (MH+): 671.

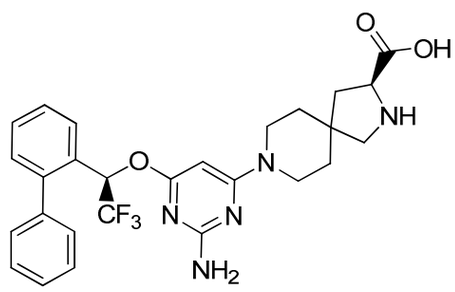
Ejemplo 36f: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 36e) sustituyendo morfolino por piperazina-1-carboxilato de bencilo.

^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 7H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.19 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.48 (ddt, J = 18.5, 8.9, 5.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.63 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 4H). LCMS (MH+): 672

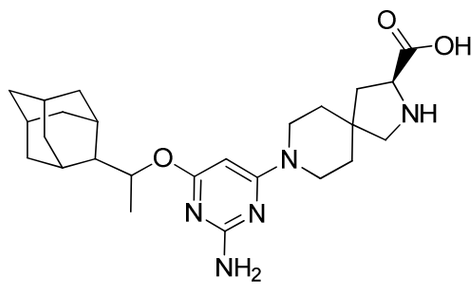
Ejemplo 36g: ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-amino pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34u) partiendo de 1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona.

^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.58 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.00 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 1.8 Hz, 3H), 3.45 (td, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.67 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 7H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H). LCMS (MH+): 528.

Ejemplo 37: ácido (3S)-8-(6-(1-((1r,3r,5S,7S)-adamantan-2-il)etoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: se enfrió una solución de adamantan-1-il-metanol (100 mg, 0.60 mmol) en THF (5 mL) a 0 ºC. Se añadieron secuencialmente éter 15-corona-5 (99 mg, 0.5 mmol) y NaH (60 % en aceite, 92 mg, 2.4 mmol). Se calentó la reacción a TA durante 1 h, se enfrió a 0 ºC y se le añadió 4,6-dicloro-pirimidin-2-ilamina (247 mg, 1.5 mmol). Se calentó la reacción a 65 ºC durante 16 h, se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 4-(adamantan-1-ilmetoxi)-6-cloro-pirimidin-2-ilamina como un sólido blanco.

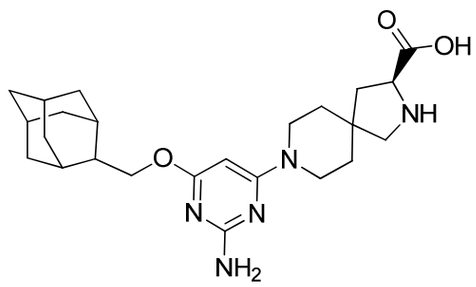
Etapa 2: se disolvieron 4-(adamantan-1-ilmetoxi)-6-cloro-pirimidin-2-ilamina (89 mg, 0.30 mmol), 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (157 mg, 0.45 mmol) y $NaHCO_3$ (76 mg, 0.9 mmol) en dioxano (1.5 mL) y se calentaron a 95 ºC durante 64 h. Se enfrió la reacción a TA, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(6-(adamantan-1-ilmetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(6-(adamantan-1-ilmetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 4: la hidrólisis de 8-(6-(adamantan-1-ilmetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.12 (d, J=6.25 Hz, 3 H) 1.42 - 1.76 (m, 17 H) 1.82 - 2.02 (m, 4 H) 2.34 (dd, J=13.32, 8.59 Hz, 1 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.67 (br. s., 4 H) 4.35 - 4.48 (m, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 8.97 (br. s., 1 H) 10.44 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 456.

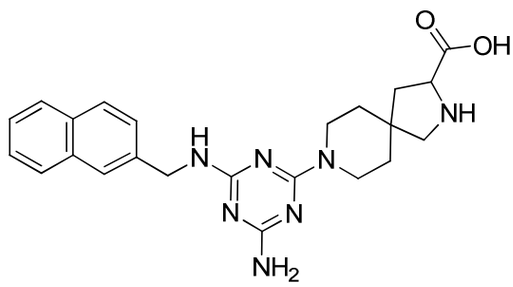
Ejemplo 38: ácido (S)-8-(6-((1r,3r,5S,7S)-adamantan-2-ilmetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (3S)-8-(6-(1-((1r,3r,5S,7S)-adamantan-2-il)etoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 37) utilizando (1r,3r,5r,7r)-adamantan-2-ilmetanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.39 - 1.76 (m, 16 H) 1.83 - 2.01 (m, 4 H) 2.34 (dd, J=13.18, 8.44 Hz, 1 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.69 (br. s., 4 H) 3.79 (s, 2 H) 4.42 (br. s., 1 H) 5.83 (br. s., 1 H) 8.97 (br. s., 1 H) 10.40 (br. s., 1 H). LCMS (MH+): 442.

Ejemplo 39a: ácido 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-amina (1.6 g) en isopropanol (14 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2, 3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (1.28 g, 3.7 mmol) y Et_3N (7 mL). Se calentó la solución a reflujo durante 72 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) proporcionó 8-(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo como un aceite incoloro.

Etapa 2: a una solución de 8-(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (265 mg, 0.56 mmol) en isopropanol (3 mL) se le añadió naftalen-2-ilmetanamina (105 mg, 0.67 mmol) y Et_3N (1.4 mL). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 12 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó ácido 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blanco.

Etapa 4: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 13a como se describió arriba para el ácido 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 39a).

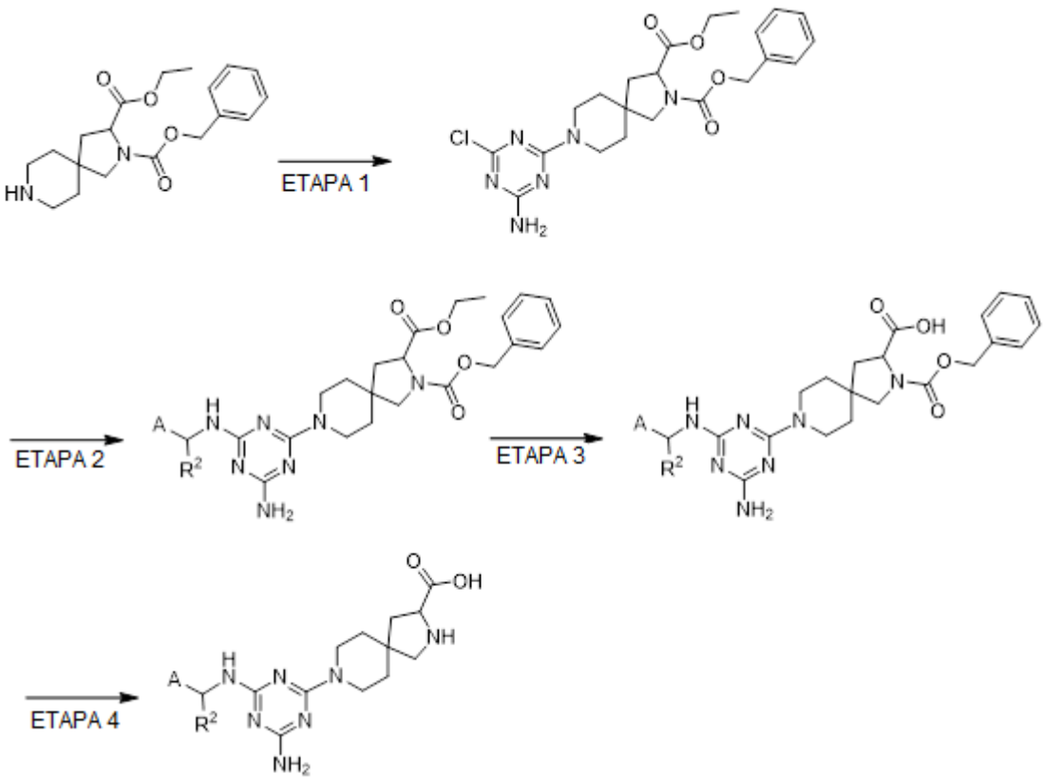
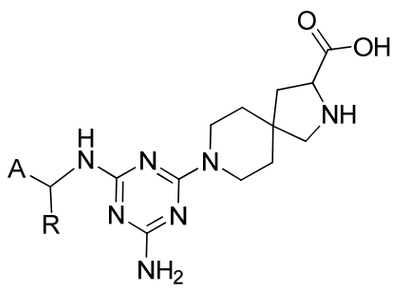


Tabla 13a.



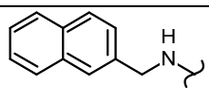
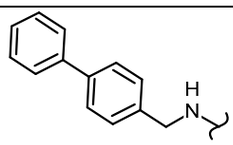
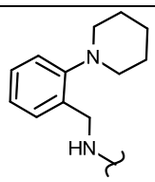
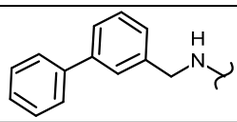
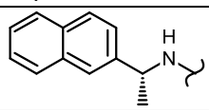
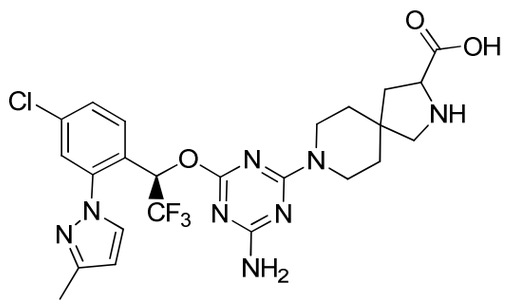
Ej. N.º	A-CH(R)-NH-	Nombre CAS	LCMS (MH+)
39a		ácido 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	435
39b		ácido 8-(4-(([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)amino)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	460
39c		ácido 8-(4-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	467
39d		ácido 8-(4-(([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	460
39e		ácido 8-(4-amino-6-(((R)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	448

Tabla 13b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 13ª

Ej. N.º	NMR
39a	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.5 (br.s. 4 H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 3.0-3.1 (br.s. 3H), 3.5-3.8 (br.s. 5 H), 4.1 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.5 (d, J= 5.5 Hz, 2 H), 6.0-6.3 (br.s. 2 H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.5-7.9 (m, 4 H).
39b	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.79 (m, 4 H) 2.02 - 2.19 (m, 1 H) 2.44 - 2.60 (m, 1 H) 3.74 - 3.92 (m, 2 H) 3.93 - 4.08 (m, 2 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 4.63 - 4.71 (m, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 4 H) 7.55 - 7.68 (m, 4 H)
39c	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.66 (br. s., 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 1 H) 2.40 - 2.54 (m, 1 H) 3.06 - 3.22 (m, 4 H) 3.66 - 3.87 (m, 2 H) 3.87 - 4.02 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H), 4.75 (s, 2 H) 7.12 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.45 (m, 3 H)
39d	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 - 1.79 (m, 4 H) 1.88 - 2.15 (m, 1 H) 2.25 - 2.54 (m, 1 H) 3.22 (br. s., 2 H) 3.60 - 4.01 (m, 4 H) 4.35 - 4.54 (m, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.36- 7.46 (m, 3 H) 7.51 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.59 Hz, 3 H)
39e	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 (d, J=6.83 Hz, 9 H) 3.01 - 3.21 (m, 1 H) 3.50 - 4.07 (m, 5 H) 4.32 - 4.65 (m, 1 H) 5.14 - 5.33 (m, 1 H) 7.32 - 7.54 (m, 3 H) 7.81 (d, J=5.08 Hz, 4 H)

Ejemplo 40: ácido 8-(4-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



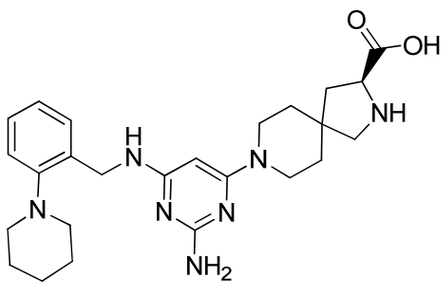
Etapa 1: a una solución de (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (380 mg, 1.3 mmol) en 10 mL de THF se le añadió NaH (60 mg, 1.4 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió 8-(4-amino-6-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (producto de la etapa 1, ejemplo 39a) (570 mg, 1.2 mmol) y se calentó la reacción a 50 ºC durante 12 h. Después de este tiempo, se enfrió la reacción a TA, se inactivó con metanol y se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(4-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(4-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: Etapa 3: la hidrólisis de 8-(4-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.55 (br. s., 4 H) 1.98 (s, 1 H) 2.02 - 2.15 (m, 1 H) 2.30 (dd, J=13.42, 9.27 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 3.10 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 3.40 - 4.01 (m,4 H) 4.08 (dd, J=9.27, 6.88 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.36 - 7.63 (m, 3 H) 7.76 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.10 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 567.

Ejemplo 41a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (200 mg, 0.6 mmol) y [2-(1-piperidinil)fenil]metanamina (CAS#: 72752-54-6) (105 mg, 0.8 mmol) en *i*-PrOH (2 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0.5 mL). Se calentó la reacción a 120 ºC durante 2 h seguido de calentamiento a 140 ºC durante 1 h en condiciones de microondas, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 14a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 41a).

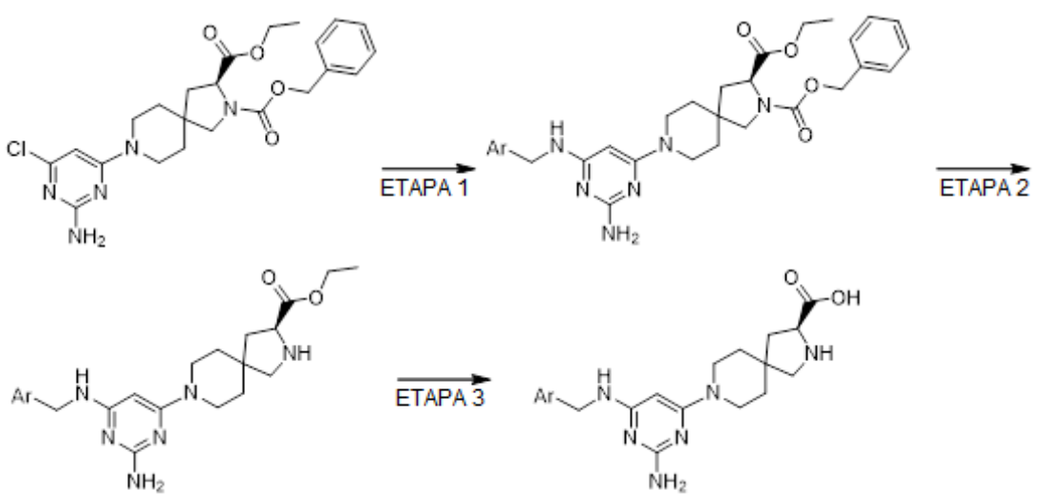
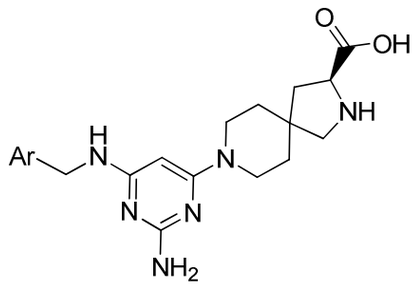


Tabla 14a.



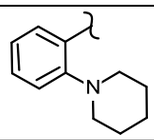
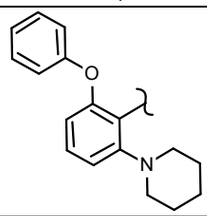
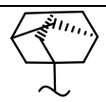
Ej. N.º	Ar	Nombre CAS	LCMS (MH+)
41a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	446
41b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-fenoxi-6-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	558
41c		ácido (3S)-8-(6-(((3S,5S)-adamantan-1-ilmetil)amino)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	441
41d		ácido (3S)-8-(6-((1-((1R,3S,5S)-adamantan-1-il)etil)amino)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	456

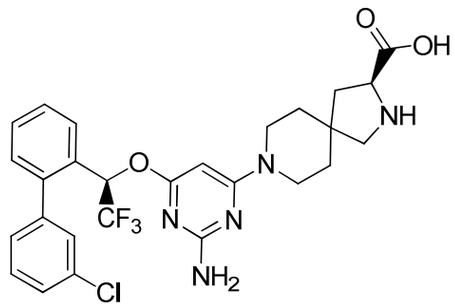
Tabla 14b

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 14a

Ej. N.º	NMR
41a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.39 - 1.66 (m, 6 H) 1.67 - 1.85 (m, 4 H) 1.95 - 2.11 (m, 1 H) 2.18 - 2.35 (m, 1 H) 2.69 - 2.95 (m, 4 H) 3.09 (s, 1 H) 3.20 (s, 1 H) 3.35 (s, 4 H) 3.94 - 4.14 (m, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 6.93 - 7.05 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H)
41b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.43 - 1.66 (m, 6 H) 1.67 - 1.85 (m, 4H) 1.94 - 2.09 (m, 1 H) 2.18 - 2.34 (m, 1 H) 2.89 (d, J=4.49 Hz,4 H) 3.07 (s, 1 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.32 - 3.63 (m, 4 H) 3.95 - 4.08 (m, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 6.49 - 6.58 (m, 1 H) 6.84 - 6.97 (m, 3 H) 7.03 - 7.09(m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.28 (d, J=7.91 Hz, 2 H)
41c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.00 (br. s., 6 H) 0.03 - 0.26 (m, 10 H) 0.27 - 0.44 (m, 9 H) 0.48 - 0.58 (m, 1 H) 0.68 - 0.85 (m, 1 H) 1.33 (s, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 1.84 - 2.03 (m, 2 H) 2.11(br. s., 2 H) 2.42 - 2.62 (m, 1 H)

41d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.08 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 1.52 - 1.71 (m, 13 H) 1.73 (br. s., 3 H) 1.93 (s, 2 H) 1.97 (br. s., 3 H) 2.04 - 2.19 (m, 1 H) 2.24 - 2.43 (m, 1 H) 3.06 - 3.21 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.36 - 3.58 (m, 3 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 1 H)

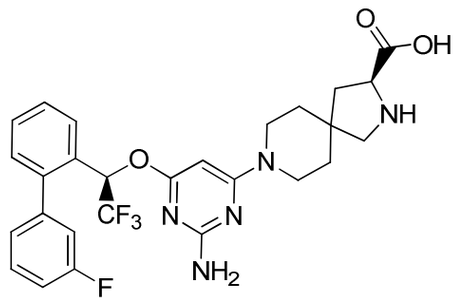
Ejemplo 42a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 35) partiendo de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.43 (h, J = 8.5, 6.5 Hz, 4H), 1.80 (dd, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.79 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 7H). LCMS (MH+): 563.

Ejemplo 42b: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

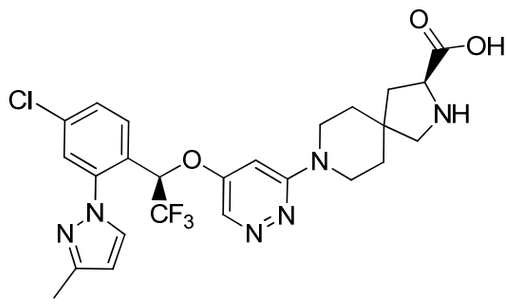


Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 35) partiendo de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.30 (d, J = 16.3 Hz, 3H),

1.60 (q, J = 5.9 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.6, 13.4, 6.5 Hz, 2H), 3.64 (ddt, J = 15.8, 10.8, 5.2 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.68 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (m, 1H). LCMS (MH+): 546.

Ejemplo 43: ácido (S)-8-(5-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1.00 g, 3.44 mmol, intermedio 3) en 1,4-dioxano (100 mL) se le añadió 3,5-dicloropiridazina (512 mg, 3.44 mmol) y Cs_2CO_3 (3.36 g, 10.3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 182 h. Durante este tiempo, se cargó la reacción con 3,5-dicloropiridazina adicional (2.56 g, 17.2 mmol) a t = 86 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 3-cloro-5-[(1*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]piridazina como una mezcla 3:2 de (R)-3-cloro-5-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina y (R)-5-cloro-3-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina respectivamente.

Etapa 2: a una solución de la mezcla de (R)-3-cloro-5-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina/(R)-5-cloro-3-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina de la etapa 1 en 1,4-dioxano (19 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (980 mg, 2.83 mmol), Cs_2CO_3 (2.30 g, 7.07 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (432 mg, 0.471 mmol), y *rac*-BINAP (587 mg, 0.940 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 60 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc y se concentró el filtrado al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(5-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para

proporcionar ácido (S)-8-(5-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico como un sólido blanco.

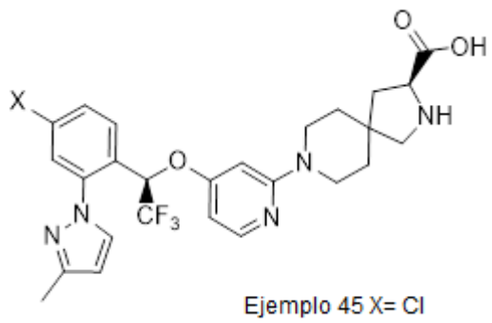
Etapa 4: la hidrólisis de ácido (S)-8-(5-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.66 - 1.80 (m, 4 H), 2.11 (dd, J = 13.45, 7.05 Hz, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 3.16 (d, J = 11.81 Hz, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.37 - 3.65 (m, 4 H), 4.03 - 4.19 (m, 1 H), 6.39 (d, J = 2.34 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.39 Hz, 1 H), 6.95 (q, J = 6.39 Hz, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.35 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.39 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 2.49 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 551

Ejemplo 44: ácido (S)-8-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

y

Ejemplo 45: ácido (S)-8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Ejemplo 45 X= Cl
Ejemplo 44: X= H

Etapa 1: a una solución de 2-cloro-4-nitropiridina (200 mg, 1.00 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió (R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (368 mg, 1.27 mmol) y Cs_2CO_3 (828 mg, 2.54 mmol). Se calentó la reacción a 80 ºC durante 12 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-2-cloro-4-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridina como un sólido blancuzco.

Etapa 2: a una solución de (R)-2-cloro-4-(1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (227 mg, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (237 mg, 0.68 mmol), Cs_2CO_3 (557 mg, 1.71 mmol), BINAP (142 mg, 0.23 mmol) y $Pd_2(dba)_3$. Se

calentó la reacción a 60 ºC durante 3 d, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó ácido 2-((benciloxi)carbonil)-8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico.

Etapa 4: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A seguido de la purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc:heptano) que proporcionó ambos compuestos del título como sólidos blancos (120 mg y 75 mg para el análogo des-cloro).

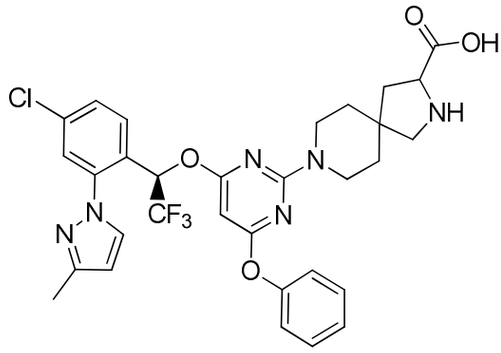
ácido 8-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico:

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.76 (m, 4 H) 1.95 - 2.15 (m, 1 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.87 (s, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 3.19 - 3.27 (m, 1 H) 3.38 - 3.72 (m, 4 H) 3.77 - 4.13 (m, 1 H) 6.39 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 6.44 - 6.52 (m, 1 H) 6.79 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.83 - 6.97 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.54 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.81 - 8.00 (m, 2 H). LCMS (MH+): 550.

ácido 8-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico:

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.47 - 1.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.73 (s, 1 H) 3.02 (d, J=11.52 Hz, 1 H) 3.14 - 3.22 (m, 1 H) 3.37 - 4.03 (m, 4 H) 6.36 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.43 - 6.51 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 2 H) 7.30 - 7.51 (m, 3 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.67 (d, J=7.86 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H). LCMS (MH+): 516.

Ejemplo 46: ácido 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fenoxipirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



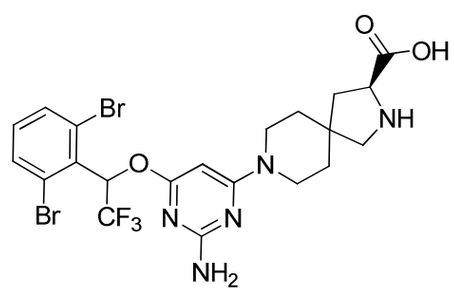
Etapa 1: a una solución de 8-(4-cloro-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo (subproducto de la etapa 3, ejemplo 30a) (250 mg, 0.347 mmol) en 1,4-dioxano (9.0 mL) se le añadió fenol (1.00 g, 10.6 mmol) y Cs_2CO_3 (3.65 g, 11.2 mmol). Se calentó la reacción a 80 °C durante 12 h, se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 12 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fenoxipirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de 2-bencilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fenoxipirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fenoxipirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.36 (br. s., 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 2.11 - 2.21 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.92 - 3.17 (m, 2 H), 3.24 - 3.60 (m, 4 H), 3.96 (dd, J = 9.13, 6.88 Hz, 1 H), 5.44 (d, J = 2.29 Hz, 1 H), 6.27 - 6.33 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8.00 Hz, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.44, 1.90 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8.49 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.25 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 642.

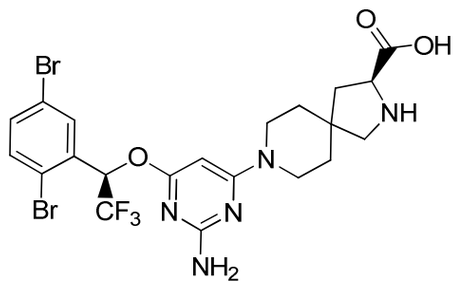
Ejemplo 47: ácido (3S)-8-(2-amino-6-(1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de 1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.62 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.65 (dq, J = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H). LCMS (MH+): 611.

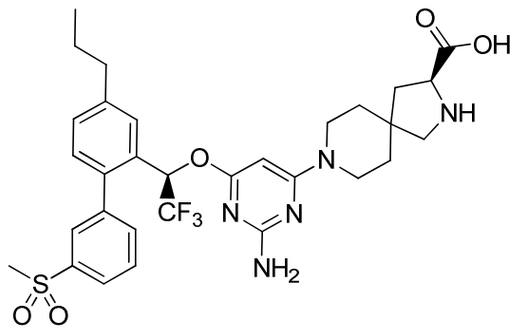
Ejemplo 48: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d) partiendo de 1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (q, J = 5.8, 5.2 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.66 (ddt, J = 15.0, 10.7, 5.2 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.97 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H). LCMS (MH+): 611.

Ejemplo 49: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (660 mg, 0.95 mmol) en dioxano (12 mL) se le añadió ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (285 mg, 1.43 mmol), $Pd_2(dppf)Cl_2$ (70 mg, 0.095 mmol) y

Na_2CO_3 (6.0 mL, 2.0 M, ac.). Se calentó la reacción a 90 ºC durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (500 mg, 0.65 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió tributil(prop-1-enil)estanano (258 mg, 0.78 mmol), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (33 mg, 0.065 mmol) y CsF (217 mg, 1.43 mmol). Se calentó la reacción a 130 ºC en un tubo sellado durante 3 h y se enfrió a TA. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y CH_2Cl_2 y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

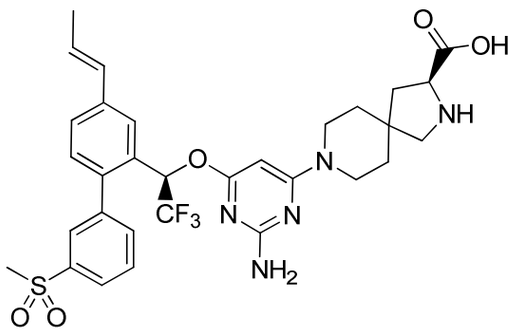
Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (200 mg, 0.26 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (200 mg) y se agitó la mezcla de reacción bajo 1 atm de H_2 durante 12 h. Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 4: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió TFA (2.0 mL) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró al vacío. Se ajustó el pH a 7-8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.41 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20

(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 3H). LCMS (MH+): 649.

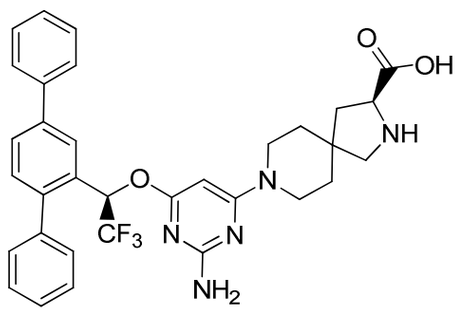
Ejemplo 50: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-(prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (ejemplo 49) mediante la omisión de la reacción de hidrogenación de olefina de la etapa 3.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4): δ ppm 8.46-8.42 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (dd, J1 = 8.2 Hz, J2 = 33.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J1 = 7.9 Hz, J2 = 23.9 Hz, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.39-5.86 (m, 1H), 5.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.22-3.21 (m, 3H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.62 (m, 4H). LCMS (MH+): 647.

Ejemplo 51a: ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (660 mg, 0.95 mmol) en dioxano (12 mL) se le añadió ácido fenil borónico (290 mg, 2.4 mmol), $Pd_2(dppf)Cl_2$ (70 mg, 0.095 mmol) y Na_2CO_3(6.0 mL,

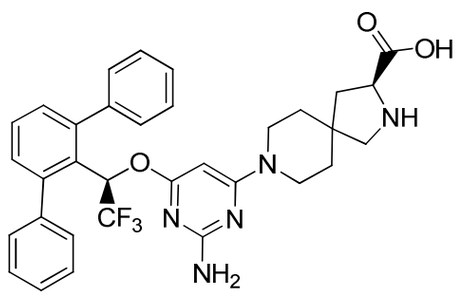
2.0 M, ac.). Se calentó la mezcla de reacción a 90 ºC durante 2 h, se enfrió a TA, se concentró al vacío y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (550 mg, 0.75 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió TFA (2.0 mL) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró al vacío. Se ajustó el pH a 7-8 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4): δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.70 (dd, J1= 6.08 Hz, J= 1.88 Hz, 1H),7.62 (m,2H), 7.56-7.44 (m,7H),7.39-7.35 (m, 2H), 6.72 (q, J = 6.52 Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 4.18 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.58 (m, 2H),3.41(m,2H), 2.98 (d, J = 10.96 Hz, 1H), 2.69 (d,J = 11.24 Hz,1H), 2.12-2.06 (m,1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.52 (m, 4H). LCMS (MH+): 604.5

Ejemplo 51b: ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

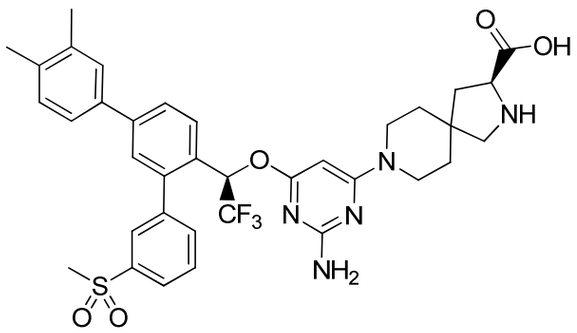


Se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 51a) partiendo de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-

dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (producto de la etapa 4, ejemplo 63ao).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4): δ ppm 1.32 (dd, J = 15.5, 7.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 7.9, 4.3 Hz, 5H), 2.12 (m, 1H), 2.49 (ddd, J = 12.3, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 9H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 14H). LCMS (MH+): 604.

Ejemplo 52a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (producto de la etapa 1, ejemplo 34w) (273 mg, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (77 mg, 0.51 mmol), $KHCO_3$ (341 mg, 3.40 mmol) y $Pd(PCy_3)_2$ (34 mg, 0.051 mmol). Se calentó la reacción a 100 ºC durante 44 h. Se cargó la reacción con $Pd(PCy_3)_2$ adicional (68 mg, 0.10 mmol) a t = 16 y 39 h. Se enfrió la reacción a TA y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 12 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método B para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes

ejemplos de la tabla 16a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 52a).

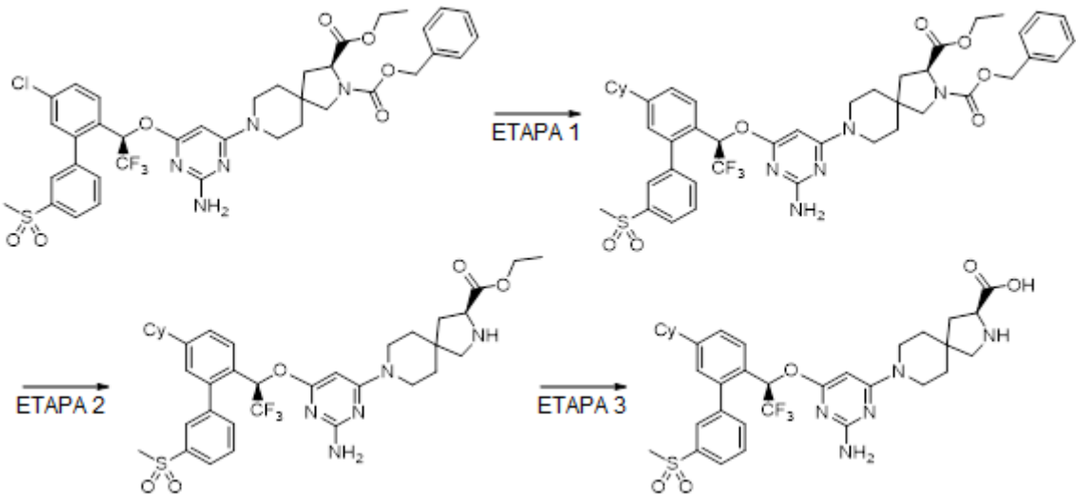
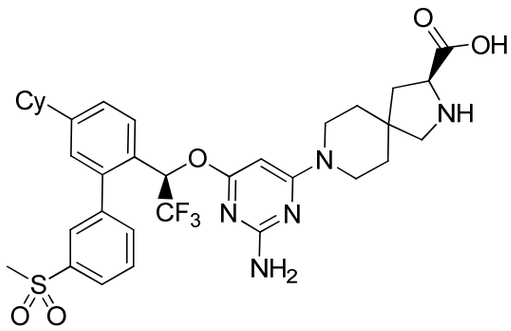


Tabla 16a.



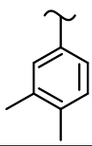
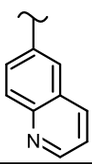
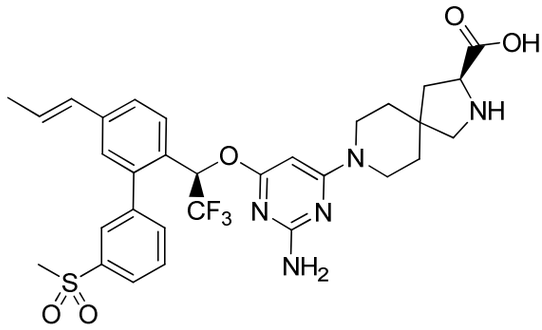
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
52a		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	710
52b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	733

Tabla 16b

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 16[a]

Ej. N.º	NMR
52a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.46 - 1.73 (m, 4 H) 2.07 (dd, J=13.45, 7.15 Hz, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.32 - 2.40 (m, 1 H) 3.14 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.27 (d, J=11.76 Hz,1 H) 3.40 - 3.77 (m, 4 H) 4.09 (dd, J=9.08, 7.27 Hz, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=7.81, 1.81 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.47 (d, J=1.85 Hz, 1 H) 7.63 -7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 8.07 (dt, J=6.97, 1.96 Hz, 1 H) 8.48 (br. s., 1 H)
52b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (t, J=5.54 Hz, 4 H) 1.92 (dd, J=13.13, 7.03 Hz, 1 H) 2.20 (dd, J=13.15, 9.10 Hz, 1 H) 2.81 - 3.17 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.38 - 3.74 (m, 4 H) 3.84 (dd, J=8.96, 7.05 Hz, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 6.67 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.35, 4.34 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.78 - 7.92 (m, 4 H) 8.04 - 8.15 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H) 8.41 (dd, J=8.40, 1.56 Hz, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.84 (dd, J=4.32, 1.68 Hz, 1 H)

Ejemplo 53: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (600 mg, 0.89 mmol) en dioxano (12 mL) se le añadió ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (275 mg, 1.3 mmol), $Pd_2(dppf)Cl_2$ (65 mg, 0.095 mmol) y Na_2CO_3 (6.0 mL, 2.0 M, ac.). Se calentó la reacción a 90 ºC durante 2 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (500 mg, 0.65 mmol) en DMF (10 mL) se le

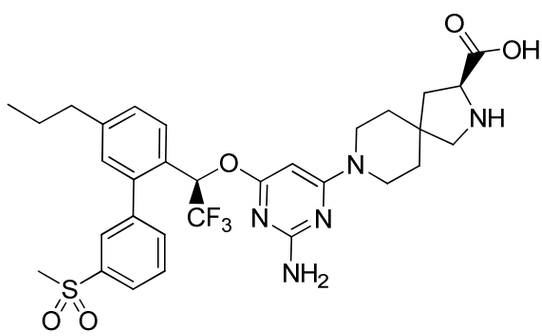
añadió tributil(prop-1-enil)estanano (258 mg, 0.78 mmol), Pd(t-$Bu_3P)_2$ (33 mg, 0.065 mmol) y CsF (217 mg, 1.43 mmol). Se calentó la reacción a 130 ºC en un tubo sellado durante 3 h, se enfrió a TA y se dividió entre agua y CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió TFA (2.0 mL) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró al vacío. Se ajustó el pH a 7-8 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 4: la hidrólisis del ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4): δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H,J=7.4 Hz), 7.50 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.21 (m, 4H), 3.10 (m, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H),1.95 (m, 1 H), 1.86 (m, 3 H), 1.30 (m, 4 H). LCMS (MH+): 646.

Ejemplo 54a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



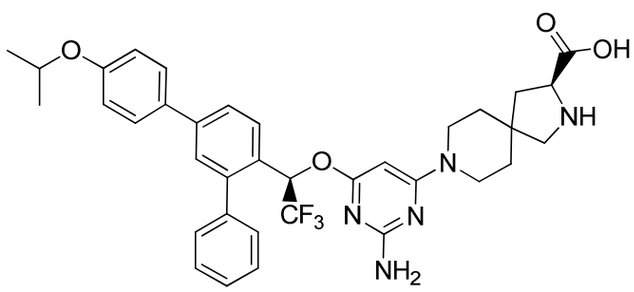
Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (producto de la etapa 2, ejemplo 53) (200 mg, 0.26 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió Pd/C al 10 % (200 mg) y se agitó la mezcla de reacción bajo 1 atm de H_2 durante 12 h. Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió TFA (2.0 mL) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h y se concentró al vacío. Se ajustó el pH a 7-8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d4): δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H,J=7.8 Hz), 7.60 (m, 3 H), 7.29 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.31 (m, 4H), 3.30 (m, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 2.29 (m, 1 H),1.95 (m, 1 H), 1.54 (m, 6 H), 0.95 (m, 3 H). LCMS (MH+): 649.

Ejemplo 54b: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (350 mg, 0.56 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le añadió Boc_2O (436 mg, 2.0 mmol) y Et_3N (306 mg, 3.03 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice de fase normal (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido amarillo.

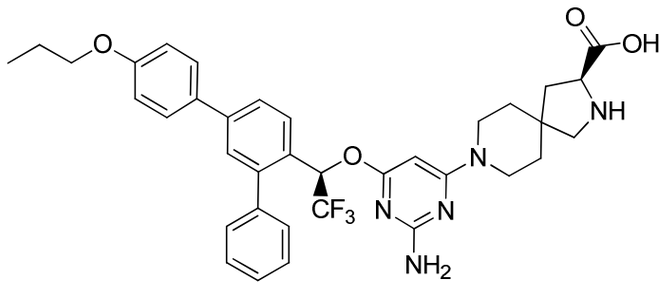
Etapa 2: una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (150 mg, 0.2 mmol), ácido 4-isopropoxifenilborónico (44 mg, 0.25 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg, 0.02 mmol) en dioxano (3.0 mL) / solución acuosa de Na_2CO_3 (3.0 mL, 2.0 M, ac.) se agitó a 90 ºC durante 2 h. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/ Hex = 10 al 50 %) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (130 mg, 0.164 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió TFA (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 25 ºC durante 12 h. Se concentró la mezcla y se neutralizó a pH 7-8 con $NaHCO_3$ saturado acuoso. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 4: la hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.58 (m, 4H), 2.04 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 21.2, 10.1, 6.4 Hz, 2H), 3.60 (td, J = 12.4, 11.2, 6.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 6.67 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.54 (m, 9H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H). LCMS (MH+): 663.

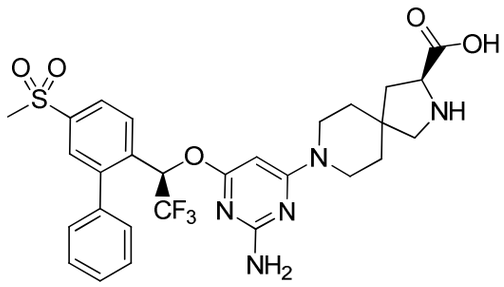
Ejemplo 54c: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 54b) mediante la sustitución de ácido 4-propoxifenil borónico por ácido 4-isopropoxifenil borónico en la etapa 2.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.57 (m, 4H), 1.80 (h, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 15.9, 11.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 13.1, 7.3 Hz, 3H), 4.88 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (m, 9H), 7.72 (m, 1H). LCMS (MH+): 662.

Ejemplo 54d: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una mezcla de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoico (5 g, 21.3 mmol) en metanol anhidro (100 mL) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0.5 mL). Se agitó la solución resultante durante 18 h a reflujo. Después del enfriamiento, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con solución de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo como un sólido blanco.

Etapa 2: a una mezcla de 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo (2.2 g, 8.9 mmol), $PhB(OH)_2$ (1.31 g, 10.8 mmol), DME (12 mL) y 2M Na_2CO_3 (6 mL) se le

añadió $Pd(PPh_3)_4$ (515 mg). Se calentó la mezcla durante 20 min a 160 ºC en un reactor de microondas y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (hexano/EtOAc) proporcionó 5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de $CaCl_2$ (1.52 g, 13.78 mmol) en EtOH (50 mL) a TA se le añadió 5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (2 g, 6.9 mmol) en THF (50 mL) seguido del añadido de $NaBH_4$ (1.0 g, 27.6 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 24 h, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo, 5 % de HCl y salmuera. La purificación en gel de sílice de fase normal proporcionó (5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol como un sólido blanco.

Etapa 4: a una solución de (5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metanol (1 g, 3.8 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (2.4 g, 5.71 mmol). Se agitó la reacción durante 2 h a TA, se concentró al vacío y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase normal para proporcionar 5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído como un sólido blanco.

Etapa 5: a una solución de 5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (1 g, 3.8 mmol) se le añadió TMS-CF_3 (1.0 g, 7.7 mmol) en THF (10 mL). Se enfrió la reacción a 0 ºC y se le añadió TBAF (0.57 mL, 0.57 mmol) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, se le añadió 3 N HCl (2 mL) a la mezcla y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min adicionales. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal proporcionó 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etanol como un sólido blanco.

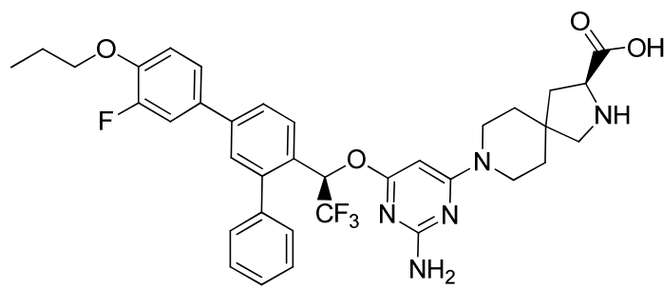
Etapa 6: a una mezcla de 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etanol (720 mg, 2.2 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (1.1 g, 2.6 mmol). Se agitó la reacción durante 2 h a TA, se concentró al vacío y se purificó directamente sobre gel de sílice de fase normal para proporcionar 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona como un sólido blanco.

Etapa 7: la reducción quiral de 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol, proporcionó (R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etanol como un sólido blanco.

Etapas 8-11: se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 10d), etapas 1-4.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 (q, J = 5.7, 4.9 Hz, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 31.0 Hz, 5H), 3.50 (dddd, J = 18.0, 13.4, 9.5, 5.1 Hz, 2H), 3.66 (ddt, J = 15.9, 10.6, 4.6 Hz, 2H), 4.16 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (m, 5H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.17 (s, 1H). LCMS (MH+): 607.

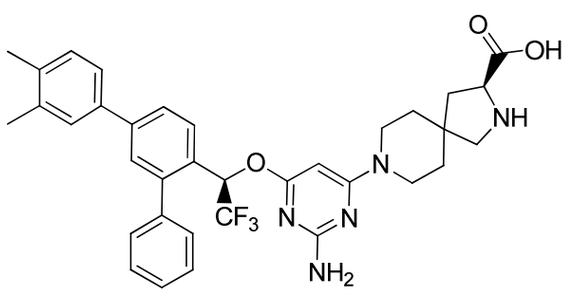
Ejemplo 54e: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 54b) mediante el reemplazo del ácido 4-isopropoxifenil borónico en la etapa 2 por ácido (3-fluoro-4-propoxifenil)borónico (CAS# 192376-68-4).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.86 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.59 (s, 4H), 1.83 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.10 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.50 (s, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.76 (m, 2H). LCMS (MH+): 681.

Ejemplo 54f: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

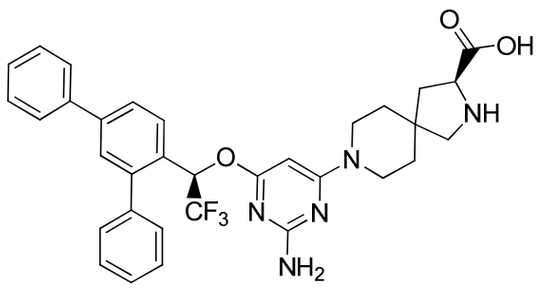


Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 54b) mediante el reemplazo del

ácido 4-isopropoxifenil borónico en la etapa 2 por ácido 3,4-dimetilfenil borónico.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (s, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 9.7 Hz, 5H), 2.37 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.64 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H). LCMS (MH+): 633.

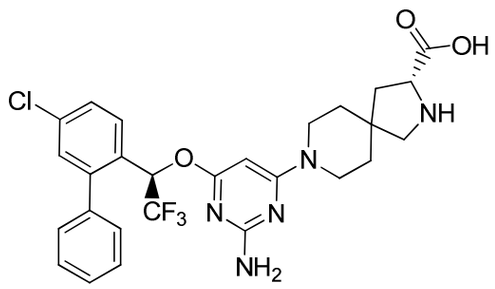
Ejemplo 54g: ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 54b) mediante la sustitución de ácido fenil borónico por ácido 4-isopropoxifenil borónico en la etapa 2.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (s, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.53 (s, 3H), 7.66 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H). LCMS (MH+): 604.

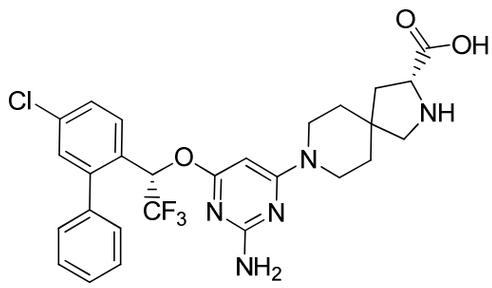
Ejemplo 54h: ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34c) utilizando 8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (R)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 15.3, 8.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H). LCMS (MH+): 562.

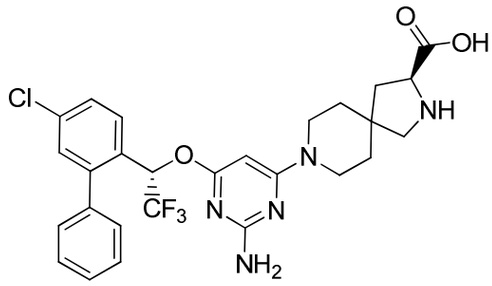
Ejemplo 54i: ácido (R)-8-(2-amino-6-((S)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34c) utilizando 8-(2-amino-6-((S)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (R)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.49 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 1.71 (dt, J = 16.0, 6.6 Hz, 4H), 1.28 (s, 0H).LCMS (MH+): 562.

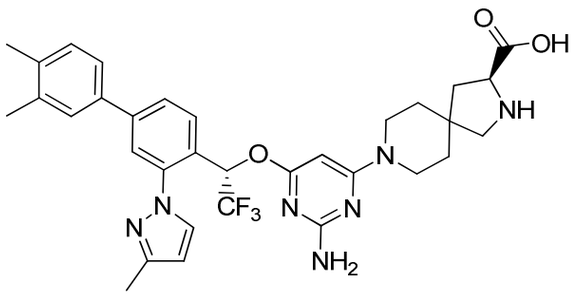
Ejemplo 54j: ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34c) utilizando 8-(2-amino-6-((S)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 6H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 1H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 2H).LCMS (MH+): 562.

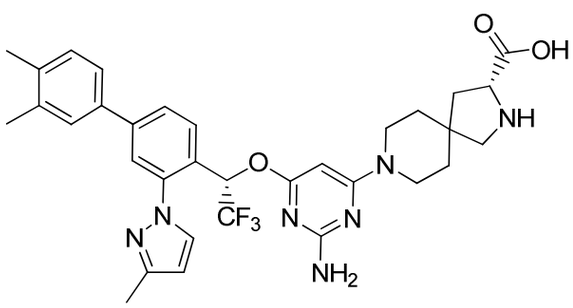
Ejemplo 54k: ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1m) utilizando 8-(2-amino-6-((S)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (s, 6H), 2.04 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 11.1 Hz, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.66 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 4.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H). LCMS (MH+): 635.

Ejemplo 54l: ácido (R)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

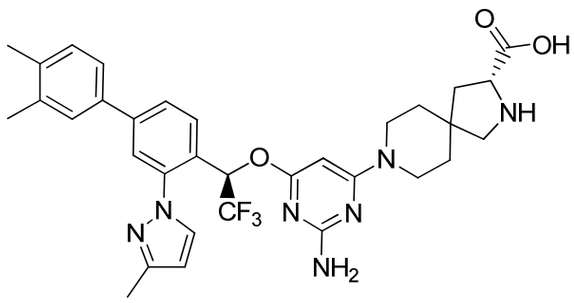


Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (R)-8-

(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1m) utilizando 8-(2-amino-6-((S)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (R)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 7.79 – 7.69 (m, 0H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 7.45 (s, 0H), 7.42 – 7.35 (m, 0H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 0H), 6.77 (q, J = 6.5 Hz, 0H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 4.10 (t, J = 8.2 Hz, 0H), 3.68 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 0H), 3.58 – 3.43 (m, 0H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 0H), 3.11 (d, J = 11.8 Hz, 0H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 0H), 1.59 (d, J = 11.4 Hz, 0H), 1.59 (s, 0H). LCMS (MH+): 635.

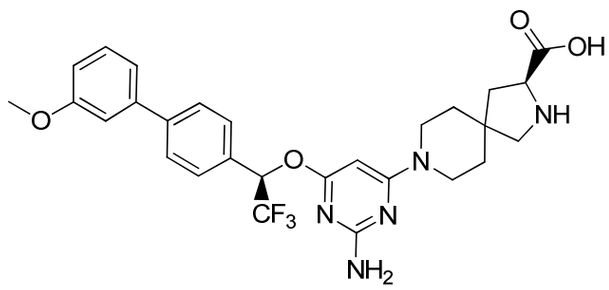
Ejemplo 54m: ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (R)-2-bencilo 3-etilo (ejemplo 1m) utilizando 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (R)-2-bencilo 3-etilo.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.33 – 3.27 (m, 6H), 3.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 – 2.18 (m, 8H), 1.99 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 5H). LCMS (MH+): 635.

Ejemplo 55an: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de (R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (150 mg, 0.60 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió 4,6-dicloropirimidin-2-amina (120 mg g, 0.71 mmol) y Cs_2CO_3 (290 mg, 0.88 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80 ºC durante 30 h. Se enfrió la reacción a TA. Se añadió EtOAc y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-4-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloropirimidin-2-amina como un aceite incoloro.

Etapa 2: a una solución de (R)-4-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-cloropirimidin-2-amina (19 mg, 0.50 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (175 mg, 0.50 mmol) y bicarbonato de sodio (210 mg, 0.25 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 ºC durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (190 mg, 0.27 mmol) se le añadió NaOH (100 mg, 0.26 mmol) en 15 mL THF/EtOH/H_2O (2/1/2.5) y se agitó la reacción durante 12 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para retirar la mayoría de los disolventes orgánicos y se ajustó el pH a 6 con 1 N HCl. Se añadió EtOAc y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2-(benciloxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 4: a una solución de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-

trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (80 mg, 0.12 mmol) en dioxano (1 mL)/ Na_2CO_3(1.0 mL, 2 M, ac.) se le añadió ácido (3-metoxifenil)borónico (22 mg, 0.14 mmol) y $Pd(dppf)_2$ (8 mg, 0.01 mmol). Se desgasificó el matraz de reacción y se rellenó con argón mediante balón 3 veces y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 4 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase inversa (H_2O/NH_4OH/MeOH) proporcionó ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blanco.

Etapa 5: se realizó la desprotección de N-CBZ a través del método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco aislado como la forma zwiteriónica.

Utilizando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 17a como se describió arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 55an) utilizando el ácido borónico adecuado o boronato. En algunos casos, se realizó la reacción de acoplamiento de Cy antes de la remoción del éster etílico y N-CBz (véase las etapas alternativas 3a y 4a) como se indica en el esquema. En los casos del ejemplo 55al y 55am, se utilizó 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol racémico en oposición a (R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol para todos los demás ejemplos.

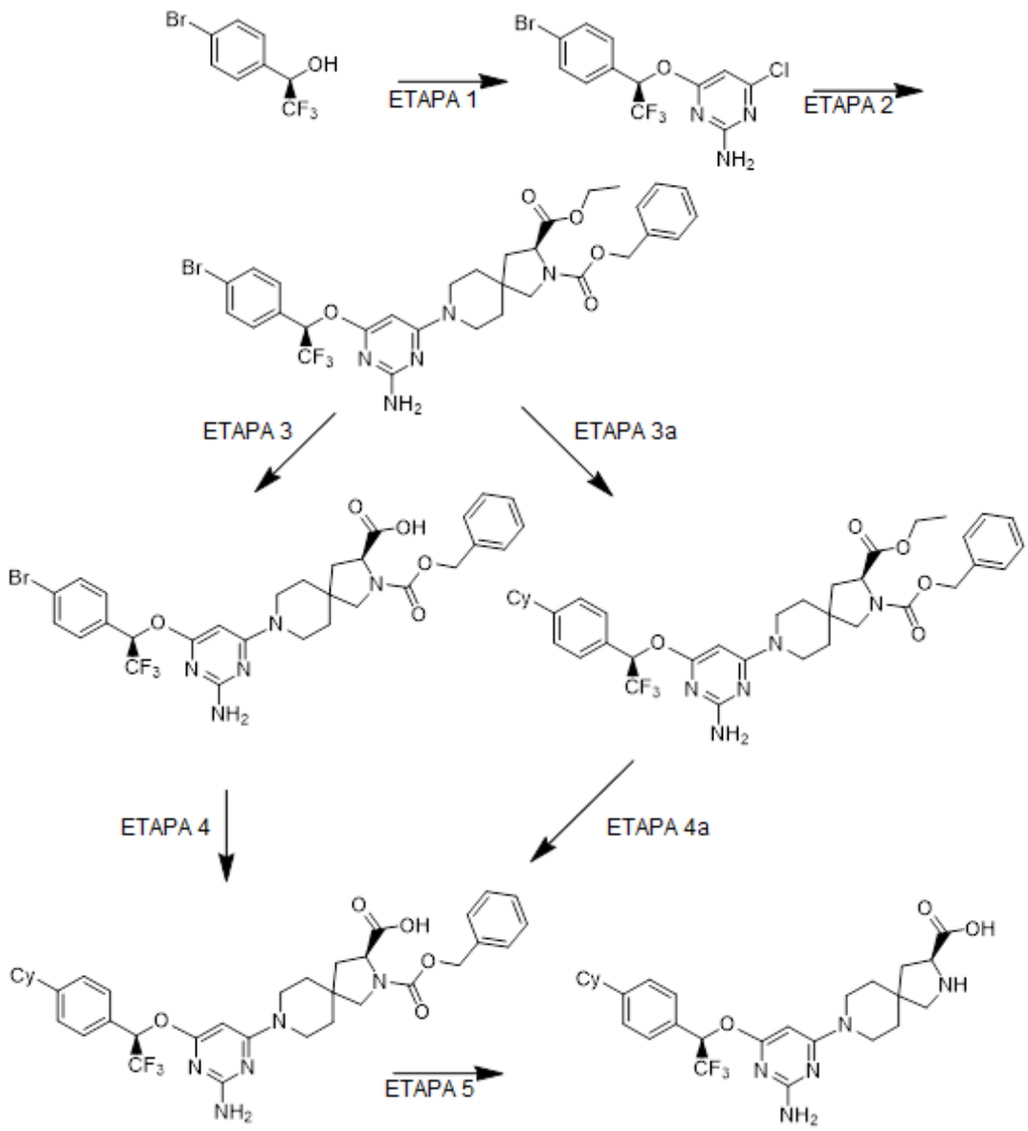
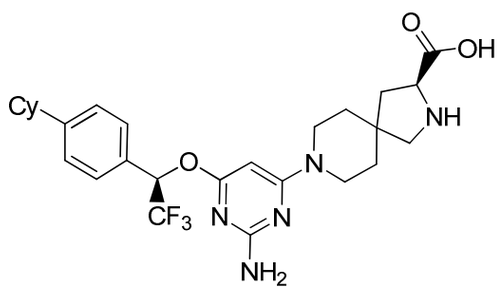
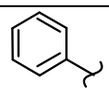
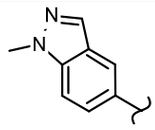
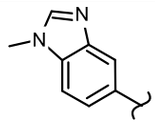
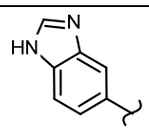
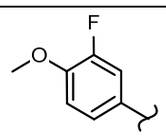
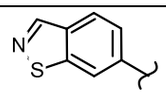
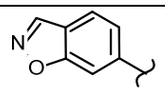
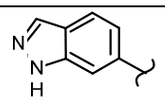
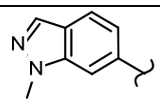
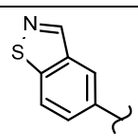
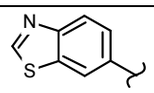
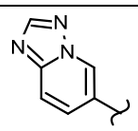
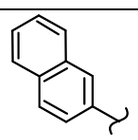
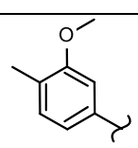
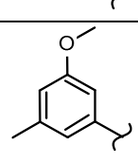
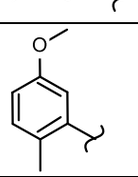
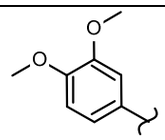
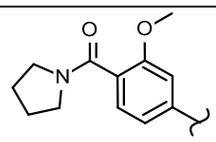
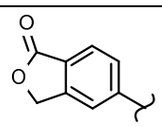
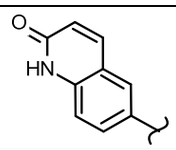
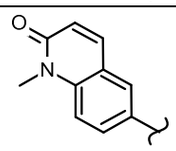
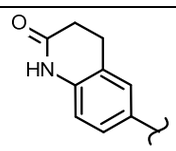
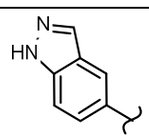
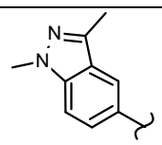

Br
OH
CF3
ETAPA 1
Br
Cl
O
CF3
N
N
NH2
ETAPA 2
O
O
N
O
Br
O
CF3
N
N
N
NH2
ETAPA 3
ETAPA 3a
O
OH
O
N
O
Br
O
CF3
N
N
N
NH2
O
O
O
N
O
Cy
O
CF3
N
N
N
NH2
ETAPA 4
ETAPA 4a
O
OH
O
N
O
Cy
O
CF3
N
N
N
NH2
ETAPA 5
O
OH
NH
Cy
O
CF3
N
N
N
NH2

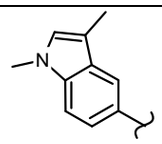
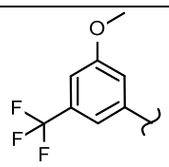
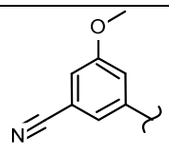
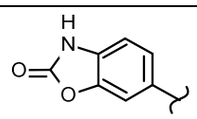
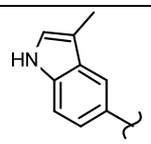
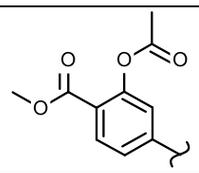
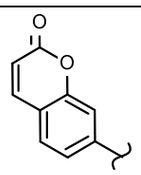
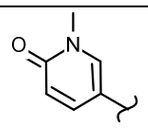
Tabla 17a.

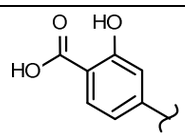
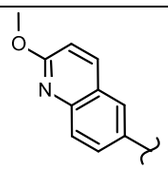
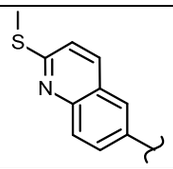
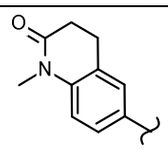
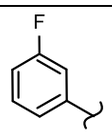
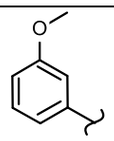
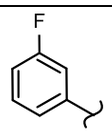
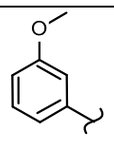

O
OH
NH
Cy
O
CF3
N
N
N
NH2

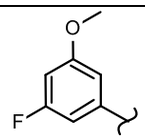
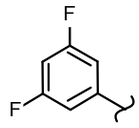
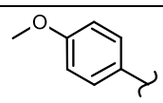
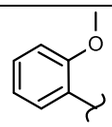
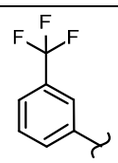
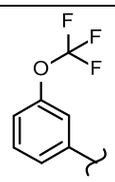
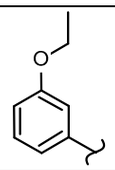
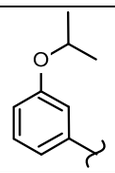
Ej. N.º	Cy	Nombre CAS	LCMS (MH+)
55a		ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	529
55b		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	583
55c		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	583
55d		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	569
55e		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55f		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55g		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isoxazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	570
55h		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	569

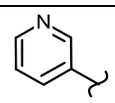
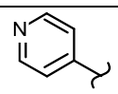
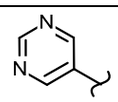
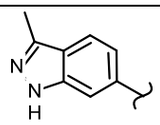
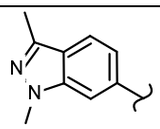
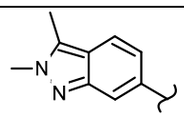
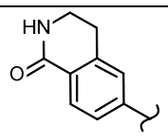
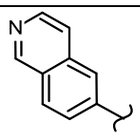
55i		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	583
55j		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55k		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]tiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55l		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	570
55m		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	579
55n		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55o		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55p		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573

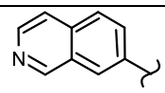
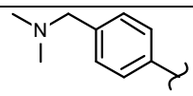
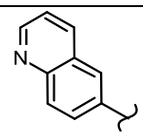
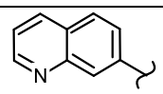
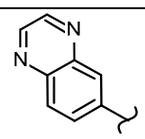
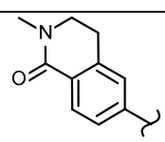
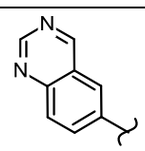
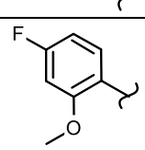
55q		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	589
55r		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	656
55s		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	585
55t		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	596
55u		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	610
55v		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	598
55w		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	569
55x		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597

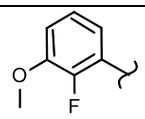
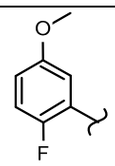
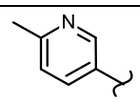
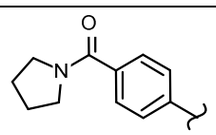
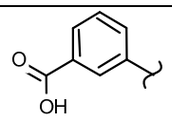
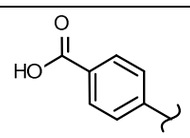
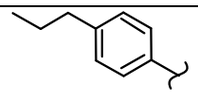
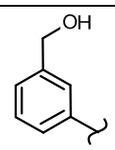
55y		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	596
55z		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	627
55aa		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	584
55ab		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55ac		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	1
55ad		ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-acetoxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	645
55ae		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-2H-cromen-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	596
55af		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	560

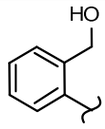
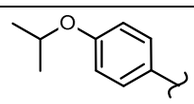
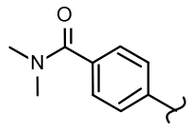
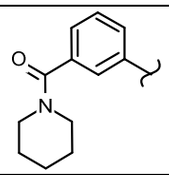
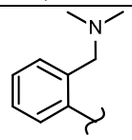
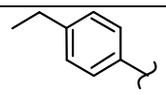
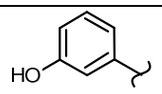
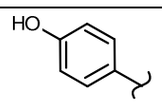
55ag		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	588
55ah		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	610
55ai		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-(metiltio)quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	626
55aj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	612
55ak		ácido (3S)-8-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	547
55al		ácido (3S)-8-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559
55am		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	547
55an		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559

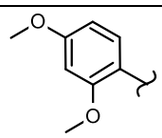
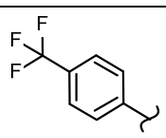
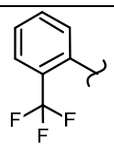
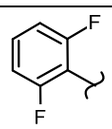
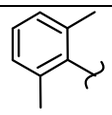
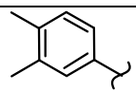
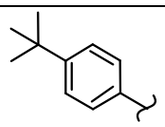
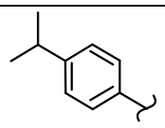
55ao		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55ap		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	565
55aq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559
55ar		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559
55as		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55at		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	613
55au		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55av		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	587

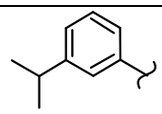
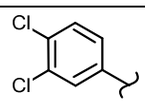
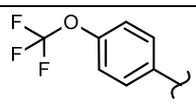
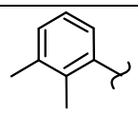
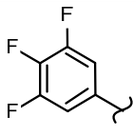
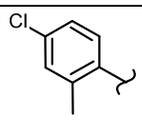
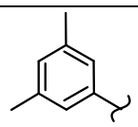
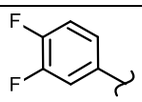
55aw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	530
55ax		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	530
55ay		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	531
55az		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	583
55ba		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55bb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55bc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	598
55bd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580

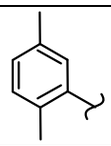
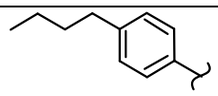
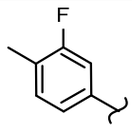
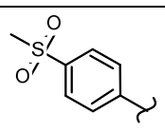
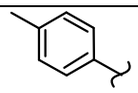
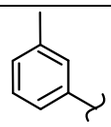
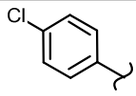
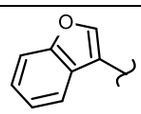
55be		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580
55bf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55bg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580
55bh		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580
55bi		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinoxalin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	581
55bj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	612
55bk		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinazolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	581
55bl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577

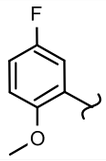
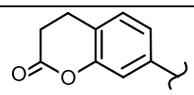
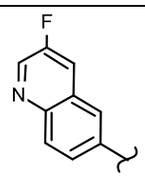
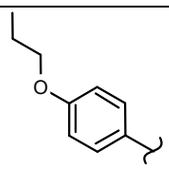
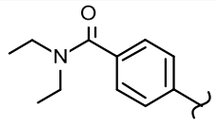
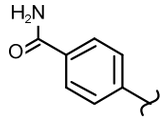
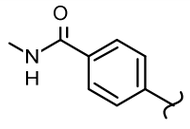
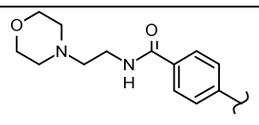
55bm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55bn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55bo		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	544
55bp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	626
55bq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55br		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55bs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	571
55bt		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559

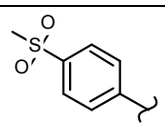
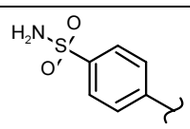
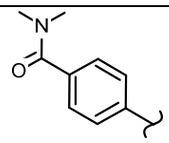
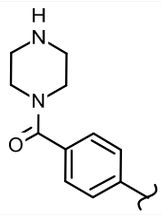
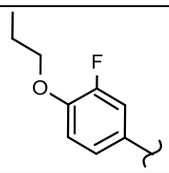
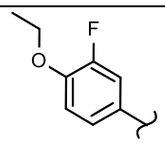
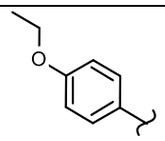
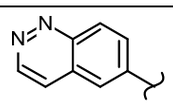
55bu		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	559
55bv		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	587
55bw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	600
55bx		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(piperidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	640
55by		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	586
55bz		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55ca		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	545
55cb		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	545

55cc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	589
55cd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55ce		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55cf		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	565
55cg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55ch		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55ci		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	585
55cj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	571

55ck		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	571
55cl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55cm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	613
55cn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55co		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	583
55cp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55cq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55cr		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	565

55cs		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	557
55ct		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	585
55cu		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	561
55cv		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	607
55cw		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	543
55cx		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	543
55cy		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	563
55cz		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzofuran-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	569

55da		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	577
55db		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxocroman-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	599
55dc		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	597
55dd		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	587
55de		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	628
55df		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	572
55dg		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	585
55dh		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	685

55di		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	606
55dj		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	607
55dk		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	600
55dl		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	641
55dm		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	605
55dn		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	591
55do		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	573
55dp		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	580

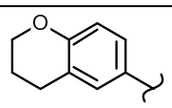
55dq		ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico	584

Tabla 17b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 17[a]

Ej. N.º	**NMR**
55a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.66-7.58 (m, 6H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.58 (s, 4H)
55b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.67-7.65 (m, 3 H), 7.61-7.55(m,4H), 6.60 (m, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 3.97 (s, 4 H), 3.53 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.15-3.12 (m, 1 H), 3.13-3.00 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.95(m, 1H), 1.50 (m,4H)
55c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.16 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.71-7.69 (d, 2 H), 7.63-7.60 (m, 4 H), 6.67-6.66 (q, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 3.12 (d, 1 H), 3.06 (d, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 1.99 (m, 1 H), 1.54(m, 4 H), 1.23 (m, 3 H).
55d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.61 (m, 6H), 6.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.17-4.13 (m,1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 5H), 1.61 (m, 4H)
55e	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 7.62-7.56 (m, 4 H), 7.40 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 5.56 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.63 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.25 (m, 1 H),3.13 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.60 (s, 4 H)
55f	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.09 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 7.83-7.77(m, 3 H), 7.64 (m, 2 H), 6.73 (m, 1H), 6.06 (s,1H), 5.57 (s.1H), 3.45 (m, 4H), 2.99 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.42 (m, 4 H).
55g	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.66-7.56 (m, 6H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.66 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.56-5.55 (m, 1H), 4.08 (m,1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.59 (m, 4H).

55h	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.08 (m,1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.60 (s, 4H).
55i	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.83-7.82 (d, 2 H, J=4.5 Hz), 7.81-7.79 (d, 2 H, J=7.6 Hz), 7.62-7.60 (d, 2 H,J=7.6 Hz), 7.43-7.41 (d, 2 H, J=8.6 Hz), 6.71-6.70 (q, 1 H, J=6.8 Hz), 5.55 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.71 (m, 1 H), 3.55-.344 (m, 4 H), 2.85 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.40 (m, 4 H).
55j	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.96 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.09-8.07 (d, 1 H, J=8.8 Hz), 7.81-7.79(dd, 1 H, J=8.0 Hz), 7.71-7.69 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 7.60-7.58 (d, 2 H, J=8.0 Hz), 6.63-6.58 (q, 1 H),5.51 (s.1H), 4.00-3.96 (m, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.17-3.14 (d, 1 H, J=11.7 Hz), 3.13-3.00 (d, 1 H, J=11.7 Hz), 2.23-2.21 (m, 1 H), 1.99-1.94 (m, 1 H), 1.53 (m, 5 H).
55k	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 9.26 (S, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.13-8.11 (d, 1 H, J=8.5 Hz), 7.84-7.82(dd, 1 H, J=8.5 Hz), 7.76-7.74 (d, 2 H, J=8.3 Hz), 7.65-7.63 (d, 2 H, J=8.3 Hz), 6.67-6.65 (q, 1 H, J=7.2 Hz), 4.15-4.11 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.27-3.24 (d, 1 H, J=11.7 Hz), 3.15-3.12 (d, 1 H, J=11.7 Hz), 3.33-2.31 (m, 1 H), 2.07-2.03 (m, 1 H), 1.61 (m, 5 H).
55l	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 9.08 9(s,1H) , 8.44 (s,1H) ,8.02 -8.03 (m,1H),7.83 -7.86 (m, 2H), 7.66 -7.75 (m, 2H),6.66 -6.69 (m,1H),5.50 (s,1H),4.07 -4.07 (m, 1H),3.64 -3.66 (m, 2H), 3.44 -3.48 (m, 2H), 3.19 -3.24 (m,1H), 3.16 -3.46 (m,1H), 2.29 -2.55 (m,1H), 2.03 -2.08 (m,1H), 1.60 -1.61 (m,4H)
55m	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.19 (s,1H), 7.84 -7.97 (m,6H), 7.63 -7.82 (m, 2H), 7.50 -7.61 (m, 2H), 6.70 -6.76 (m,1H), 5.58 (s,1H), 3.38 -3.47 (S, 1H), 3.00 -3.00 (m, 1H),2.91 -2.94 (m,1H), 2.06 -2.13 (m,1H), 1.74 -1.78 (m,1H), 1.37 -1.44 (m,4H)
55n	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.63-7.65 (m,2H), 7.56 -7.58 (m, 2H), 7.15 -7.20 (m, 1H), 7.07 -7.09 (m, 2H), 6.60 - 6.65 (m,1H), 4.11 -4.16 (m,1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 -3.66 (m, 4H), 3.23 -3.26 (m, 1H), 3.11 -3.16 (m,1H), 2.31 -3.41 (m,1H), 2.20 (s,3H), 2.02 -2.10 (m,1H), 1.59 -1.61 (m,4H), 1.27 -1.31 (m,1H)
55o	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.62-7.56 (m,4H), 7.00 (s,1H), 6.93 (s,1H), 6.74(s,1H), 6.64 (q, 1H, J=8.0), 5.56 (d, 1H, J=4.0), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.47 (s, 2H) 3.23 (d, 1H, J = 16.0), 3.10 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.28 (s, 1H)

55p	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.30 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.06 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 20.9, 6.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H)
55q	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.62 (d,2H,J=8.0), 7.56(d,2H,J=8.0), 7.18(m,2H), 7.02(d,1H,J=8.0), 6.62 (q, 1H,J=8.0), 5.55 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 2H),3.49-3.43(m, 2H) 3.19 (d, 1H, J = 12.0), 3.02 (d, 1H, J = 12.0 Hz),2.27(dd, 1H, J = 12.0,8.0), 2.00 (dd, 1H, J = 14.0,4.0), 1.58 (s, 1H),1.28 (s, 1H)
55r	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.70-7.61 (m, 4H), 7.28 (m, 3H), 6.67 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.08 (m,1H), 3.91 (s, 3H), 3.63-3.46 (m, 8H), 3.13 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 5H), 1.59 (m, 4H).
55s	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.74-1.73 (m,4H), 2.13-2.07 (m,1H), 2.52-2.46 (m,1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.70-3.66 (m,2H), 4.55-4.50 (m,1H), 5.44 (s,2H), 6.66-6.63 (m,1H), 7.74-7.69 (m,2H), 7.88-7.80 (m,4H), 7.96-7.92 (m,1H)
55t	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.03 -8.05 (m,1H) ,7.95 (s, 1H), 7.84 -7.86 (m,1H), 7.71 -7.73 (m, 2H), 7.60 -7.62 (m, 2H),7.43 -7.45 (m, 1H), 6.62 -6.65 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.05 -4.10 (m,1H), 3.61-3.70 (m,3H), 3.42 -3.52 (m, 3H), 3.09 -3.12 (m, 1H), 2.29 -2.36 (m,1H), 2.02 -2.07 (m, 1H), 1.60 (m, 4H)
55u	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.02 (s,1H), 7.93 -7.98 (m, 2H), 7.76 -7.78 (m, 2H), 7.59 -7.63 (m, 3H), 6.63 -6.73 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.74 -3.79 (m,1H), 3.61 (s,3H), 3.32 -3.47 (m, 5H), 2.89 -3.07 (m,2H), 2.08 -2.14 (m,1H), 1.73 -1.80 (m, 1H), 1.41 (m, 4H).
55v	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.62(d,2H,J=8.0), 7.56 (d,2H,J=8.0), 7.45 (m,2H), 6.93 (d,1H,J=8.0), 6.62 (q, 1H,J=8.0), 5.56 (s, 1H), 4.07 (t, 1H, J=8.0), 3.64δ3.58 (m, 2H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.24 (d, 1H, J = 12.0),3.11 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.01 (t, 2H, J = 8.0), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.32(dd, 1H, J = 12.0,8.0),2.05(dd, 1H, J = 12.0,8.0), 1.58 (s, 4H),1.28 (s, 1H)
55w	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.59 (m, 4 H), 2.05-2.01 (m, 1 H, J=11.6 Hz), 2.32-2.28 (m, 1 H, J=11.6 Hz), 3.11-3.08 (d, 1 H), 3.25-3.22 (d, 1 H), 3.50-3.47 (m, 2 H), 3.68-3.65 (m, 2 H), 4.08-4.04 (q,1 H), 5.57 (s, 1 H), 6.66-6.65 (q, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.61-7.60 (m, 3 H, J=8.6 Hz), 7.71-7.69 (m, 3 H, J=8.6 Hz), 8.01 (s, 1 H)

55x	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.54 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.91 (s, 1H)
55y	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 (m, 4 H), 2.10 (m, 1 H), 2.26 (m, 4 H), 3.04 (m, 1 H), 3.17 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 4.07-4.03 (m, 1 H), 6.65-6.59 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.37-7.34(m, 1 H), 7.45-7.42 (m, 1 H), 7.57-7.55 (m, 2 H), 7.72-7.68 (m, 3 H)
55z	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.72-7.63(m,4H), 7.45(s,1H), 7.40 (s,1H), 7.18 (s,1H), 6.66 (q, 1H, J=8.0), 4.30 (d, 1H, J=8.0), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 2H),3.55(s, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.19(d, 1H, J = 12.0 Hz), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.65 (s, 5H), 1.28 (s, 1H)
55aa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.94 (d,1H,J=4.0), 7.71 (d,1H,J=4.0), 7.53-7.50 (m,2H), 6.82 (q,1H,J=8.0), 6.41 (d, 1H,J=4.0), 5.68 (d, 1H,J=4.0), 4.41 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.75(t, 2H, J=8.0), 2.46 (d, 1H, J=16.0), 2.38 (s, 3H),2.22(dd, 1H, J = 16.0,8.0), 1.23-1.19 (m, 3H)
55ab	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (m, 4 H), 2.03-2.05 (m, 1 H), 2.33-2.32 (m, 1 H), 3.14-3.11 (d, 1 H, J=11.9 Hz), 3.26-3.23 (d, 1 H, J=11.9 Hz), 3.52-3.47 (m, 2 H), 3.65-3.54 (m, 2 H), 4.10-4.06 (m, 1H), 5.57 (s, 1 H), 6.65-6.64 (q, 1 H), 7.16-7.14 (d, 2 H, J=8.2 Hz), 7.51-7.44 (dd, 2 H, J=8.2 Hz), 7.51 (s, 1 H), 7.60-7.57 (d, 2 H, J=8.3 Hz), 7.65-7.63 (d, 2 H, J=8.3 Hz)
55ac	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.72-7.69 (m, 3 H), 7.58-7.56 (m, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 7.02(m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.23(m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 2. 31 (m, 4H), 2.06 (m, 1 H), 1.62 (s, 4 H).
55ad	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67-7.65 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.52 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H),2.50-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.68 (m, 4H).
55ae	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 6.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.83 (dd, J = 22.1, 8.1 Hz, 3H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
55af	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.01(d,J=2.6Hz,1H) ,7.89(dd, J=2.72, 6.8 Hz,1H), 7.58(m,4H), 6.64(m, 2H),5.56(s, 1H),4.08(m,1H) ,3.64(s,3H),3.53(m, 4H),3.12(m, 2H), 2.33(m,1H),2.06(m,1H),1.60(m,4H).

55ag	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 31.9Hz, 4H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.61 (m, 4H)
55ah	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.16 (d,J = 8.92 Hz,1H), 8.02 (d,J=1.56 Hz, 1H),7.93-7.86 (m,2H), 7.76 (d,J=8.16 Hz, 2H), 7.64(d,J=8.08 Hz,2H),6.96 (d,J = 8.88 Hz,1H), 6.66 (q, J = 7.12 Hz,1H), 5.57(s,1H), 4.06(s,3H), 3.97 (m, 1H), 3.64(m, 2H), 3.47(m,2H), 3.17 (d, J=10.92 Hz,1H), 3.00 (d, J=12.04 Hz,1H), 2.26 (m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.58 (s, 4H)
55ai	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.06 (d, J = 8.76 Hz,1H), 8.01 (s, 1H),7.93 (s ,2H),7.76 (d, J = 8.04 Hz, 2H),7.64 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 6.68 (q, J = 8.48 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.24 (d, J = 11.64 Hz, 1H), 3.12 (d,J = 11.64 Hz,1H), 2.68(s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.59 (m, 4H).
55aj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm δ7.67(d,2H,J=8.0), 7.61-7.57(m,4H), 7.51(s,1H), 7.20(d,1H,J=8.0), 6.63 (q, 1H,J=8.0), 4.29 (t, 1H, J=12.0), 3.67δ3.58 (m, 2H), 3.53-3.48(m, 2H), 3.38(s,3H), 3.27 (d, 1H, J = 12.0),3.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.40(dd, 1H, J = 12.0,8.0),2.09(dd, 1H, J = 12.0,8.0), 1.66 (s, 5H),1.31 (s, 2H)
55ak	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.52 - 1.67 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.42, 7.13 Hz, 1 H) 2.32 (dd, J=13.54, 9.30 Hz, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 3.24 (d, J=11.76 Hz, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 3.56 - 3.76 (m, 2 H) 4.10 (t, J=8.18 Hz, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 7.06 (qd, J=5.74, 3.29 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=9.30, 1.44 Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 - 7.69 (m, 4 H)
55al	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.59 (d, J=4.59 Hz, 4 H) 2.04 (dd, J=13.50, 7.30 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.30, 9.01 Hz, 1 H) 3.05 - 3.25 (m, 2 H) 3.37 - 3.53 (m, 2 H) 3.54 - 3.69 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.05 (dd, J=9.18, 7.32 Hz, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 6.61 (q, J=7.29 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=7.83, 2.12 Hz, 1 H) 7.05 - 7.21 (m, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H) 7.46 - 7.68 (m, 4 H)
55am	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 2.08 (dd, J=13.32, 7.18 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.32, 9.22 Hz, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 3.27 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.40 - 3.58 (m, 2 H) 3.59- 3.80 (m, 2 H) 4.11 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.68 (d, J=7.13 Hz, 1 H) 7.10 (dt, J=6.00, 2.95 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=10.35 Hz, 1 H) 7.42 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 - 7.79 (m, 4 H)

55an	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.48 - 1.66 (m, 4 H) 2.01 (dd, J=13.37, 7.17 Hz, 1 H) 2.28 (dd, J=13.35, 9.20 Hz, 1 H) 3.06 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.20 (d, J=11.67 Hz, 1 H) 3.35 - 3.52 (m, 2 H) 3.53 - 3.69 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 4.02 (dd, J=9.15, 7.20 Hz, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.61 (q, J=7.21 Hz, 1 H) 6.89 (dd, J=8.20, 2.49 Hz, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 2 H) 7.26 - 7.38 (m, 1 H) 7.47 - 7.68 (m, 4 H)
55ao	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 - 1.87 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.72, 8.69 Hz, 1 H) 2.48 - 2.62 (m, 1 H) 3.33 (s, 0 H) 3.52 - 3.81 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 4.55 (t, J=8.81 Hz, 1 H) 5.93 (s, 0 H) 6.59 (d, J=6.25 Hz, 1 H) .71 (dt, J=10.75, 2.26 Hz, 1 H) 6.90 - 7.02 (m, 2 H) 7.51 - 7.80 (m, 4 H).
55ap	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.63 - 1.85 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.64, 8.66 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=13.64, 8.81 Hz, 1 H) 3.51 - 3.88 (m, 5 H) 4.55 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.61 Hz, 1 H) 6.96 (tt, J=9.06, 2.31 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.62 - 7.80 (m, 4 H).
55aq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 - 1.87 (m, 4 H) 2.09 (dd, J=13.64, 8.76 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=13.59, 8.86 Hz, 1 H) 3.51 - 3.79 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.56 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.88 - 5.99 (m, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 6.57 (d, J=6.39 Hz, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.50 - 7.70 (m, 6 H)
55ar	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.67 - 1.87 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.64, 8.71 Hz, 1 H) 2.51 (dd, J=13.59, 8.86 Hz, 1 H) 3.54 - 3.77 (m, 4 H) 3.78 (s, 4 H) 4.57 (t, J=8.76 Hz, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 6.59 (q, J=6.22 Hz, 1 H) 7.00 (td, J=7.46, 0.95 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.19 -7.38 (m, 2 H) 7.48 - 7.66 (m, 4 H)
55as	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 - 1.86 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.64, 8.66 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 3.53 - 3.87 (m, 4 H) 4.54 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 5.93 (s, 0 H) 6.64 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 4 H) 7.73 - 7.80 (m, 2 H) 7.84 - 7.94 (m, 2 H)
55at	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.67, 8.69 Hz, 1 H) 2.51 (dd, J=13.69, 8.81 Hz, 1 H) 3.55 - 3.82 (m, 4 H) 4.56 (t, J=8.76 Hz, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.56 Hz, 1 H) 7.29 (dt, J=8.19, 1.15 Hz, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 7.61 - 7.76 (m, 5 H)
55au	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.39 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.65 - 1.86 (m, 4 H) 2.09 (dd, J=13.64, 8.76 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=13.62, 8.79 Hz, 1 H) 3.51 - 3.84 (m, 4 H) 4.07 (q, J=6.98 Hz, 2 H) 4.57 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.94 (s, 1 H) 6.61 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 6.82 - 6.95 (m, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 2 H) 7.28 - 7.43 (m, 1 H) 7.55 - 7.73 (m, 4 H)
55av	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (d, J=6.05 Hz, 6 H) 1.65 - 1.86 (m, 4 H) 2.09 (dd, J=13.67, 8.69 Hz, 1 H) 2.50 (dd, J=13.64, 8.86 Hz, 1 H) 3.48 - 3.85 (m, 4 H) 4.55 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 4.65 (dt, J=12.08, 6.06 Hz, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 6.59 (q, J=6.43 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=8.22, 1.93 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=7.71 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 1 H) 7.56 - 7.73 (m, 4 H)

55aw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 - 1.93 (m, 4 H) 2.11 (dd, J=13.69, 8.76 Hz, 1 H) 2.54 (dd, J=13.69, 8.86 Hz, 1 H) 3.46 - 4.00 (m, 4 H) 4.59 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 6.74 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.75 - 8.02 (m, 4 H) 8.20 (dd, J=8.22, 5.78 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=5.71 Hz, 1 H)8.97 (dt, J=8.27, 1.72 Hz, 1 H) 9.24 (d, J=2.00 Hz, 1 H)
55ax	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.64 - 1.90 (m, 4 H) 2.11 (dd, J=13.67, 8.79 Hz, 1 H) 2.52 (dd, J=13.64, 8.86 Hz, 1 H) 3.49 - 4.02 (m, 4 H) 4.57 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 6.76 (d, J=6.54 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=8.49 Hz, 2 H) 8.33 - 8.54 (m, 2 H) 8.80 - 8.99 (m, 2 H)
55ay	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.56 - 1.91 (m, 4 H) 2.10 (dd, J=13.69, 8.66 Hz, 1 H) 2.51 (dd, J=13.81, 8.83 Hz, 1 H) 3.53 - 3.94 (m, 5 H) 4.56 (dt, J=8.48, 4.37 Hz, 1 H) 5.89 - 6.14 (m, 1 H) 6.51 - 6.82 (m, 1 H) 7.48 - 8.01 (m, 4 H) 9.19 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H)
55az	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (t, J=5.08 Hz, 4 H) 2.00 (s, 2 H) 2.03 - 2.13 (m, 1 H) 2.26 - 2.39 (m, 1 H) 2.52 - 2.64 (m, 4 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.26 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.77 (m, 2 H) 4.01 - 4.20 (m, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.40 (dd, J=8.49, 1.07 Hz, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 3 H) 7.69 - 7.79 (m, 3 H)
55ba	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.47 - 1.74 (m, 4 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.26 - 2.40 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 3.29 (m, 1H) 3.48 (d, J=4.88 Hz, 2 H) 3.65 (d, J=3.32 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.10 (dd, J=8.98, 7.22 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.69 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.49, 1.07 Hz, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 3 H) 7.70 - 7.84 (m, 3 H)
55bb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (br. s., 4 H) 1.95 - 2.09 (m, 1 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 3.01 - 3.14 (m, 1 H) 3.17 3.25 (m, 1 H) 3.38-3.54 (m, 2 H) 3.55-3.74 (m, 2H)
55bc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62 (br. s., 4 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.55 (s, 4 H) 3.60 - 3.75 (m, 2 H) 3.96 - 4.07 (m, 1 H) 5.59 (s, 1 H), 6.61 - 6.75 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.66 (s, 3 H) 7.72 (s, 2 H) 7.95 - 8.08 (m, 1 H)
55bd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 2.11 - 2.28 (m, 1 H) 2.77 - 2.91 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 3.76 - 3.88 (m, 1 H) 5.54 - 5.66 (m, 1 H) 6.61 - 6.79 (m, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.81 - 7.97 (m, 3 H) 7.99 - 8.09 (m, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 2 H) 8.41 - 8.53 (m, 1 H) 9.21 - 9.33 (m, 1 H)

55be	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 1.65 (m, 4 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 3.04 - 3.16 (m, 1 H) 3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.73 (m, 2 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.62 - 6.78 (m, 1 H) 7.64 - 7.75 (m, 2 H) 7.86 (d, J=8.59 Hz, 3 H) 8.01 - 8.09 (m, 1 H) 8.10 - 8.20 (m, 1 H) 8.35 - 8.42 (m, 1 H) 8.43 - 8.48 (m, 1 H) 9.25 - 9.37 (m, 1 H)
55bf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (br. s., 4 H) 1.94 - 2.04 (m, 1 H) 2.28 (s, 7 H) 2.92 - 3.06 (m, 1 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.53 (s, 4 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.57 - 7.74 (m, 6 H)
55bg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.56 (d, J=4.69 Hz, 4 H) 1.78 - 1.95 (m, 1 H) 2.07 - 2.22 (m, 1 H) 2.69 - 2.83 (m, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.38 - 3.54 (m, 2 H) 3.56 - 3.69 (m, 2 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 6.59 - 6.77 (m, 1 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.00 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 8.11 (s, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.38 - 8.50 (m, 1 H) 8.77 - 8.92 (m, 1 H)
55bh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.57 (br. s., 4 H) 1.84 - 2.03 (m, 1 H) 2.12 - 2.29 (m, 1 H) 2.91 (s, 1 H) 3.04 - 3.16 (m, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 2 H) 3.56 - 3.73 (m, 2 H) 3.78 - 3.96 (m, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.60 - 6.80 (m, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.93 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.87 (d, J=2.93 Hz, 1 H)
55bi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d 4): δ ppm 1.56 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 1.76 - 1.88 (m, 1 H) 2.05 - 2.20 (m, 1 H) 2.63 - 2.81 (m, 1 H) 2.94 - 3.07 (m, 1 H) 3.37 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.79 (m, 3 H) 5.58 (s, 1H) 6.61 - 6.78 (m, 1 H) 7.71 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 8.17 (s, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.89 (dd, J=12.98, 1.66 Hz, 2 H)
55bj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 2.01 - 2.13 (m, 1 H) 2.27 - 2.41 (m, 1 H) 3.06 - 3.16 (m, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 2 H) 3.67 (s, 4 H) 4.02 - 4.16 (m, 1 H) 5.53 - 5.66 (m, 1 H) 6.61 - 6.74 (m, 1 H) 7.54 - 7.57 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 3 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 7.96 - 8.06 (m, 1 H)
55bk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 2.05 - 2.18 (m, 1 H) 2.29 - 2.43 (m, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 1 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 3.43 - 3.76 (m, 4 H) 4.05 - 4.17 (m, 1 H) 5.57 - 5.67 (m, 1 H) 6.64 - 6.79 (m, 1 H) 7.65 - 7.76 (m, 2 H) 7.83 - 7.94 (m, 2 H) 8.08 - 8.19 (m, 1 H) 8.32 - 8.48 (m, 2 H) 9.21 - 9.33 (m, 1 H) 9.56 - 9.67 (m, 1 H)

55bp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (q, J = 5.9, 5.2 Hz, 4H), 1.98 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.08 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 356.8, 7.9, 5.7 Hz, 4H), 7.71 (m, 4H)
55cc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.09 (d, J = 1.2 Hz, 0H), 1.28 (s, 0H), 1.61 (q, J = 5.3 Hz, 0H), 1.92 (m, 0H), 2.05 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 0H), 2.32 (m, 0H), 3.10 (s, 0H), 3.29 (s, 2H), 3.53 (s, 0H), 3.65 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 0H), 4.07 (t, J = 8.2 Hz, 0H), 4.89 (d, J = 3.8 Hz, 0H), 5.56 (d, J = 1.2 Hz, 0H), 5.99 (m, 0H), 6.60 (m, 0H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 0H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H)
55ce	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.58 (q, J = 6.7, 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dd, J = 13.2, 9.1 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.90 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 7.76 (m, 6H), 9.01 (dt, J = 21.8, 11.9 Hz, 1H), 9.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H)
55cg	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.59 (m, 4H), 2.00 (s, 7H), 2.41 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 28.1, 14.7 Hz, 2H), 6.91 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
55cj	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 2.99 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.28 (m, 2H), 6.81 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (m, 4H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H)
55ck	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.99 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.58 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 3.02 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.55 (ddd, J = 19.7, 12.2, 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.54 (q, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.31 (m, 2H), 6.81 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.96 (dt, J = 20.8, 8.6 Hz, 1H), 9.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
55cp	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.57 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 12H), 1.94 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 3H), 2.28 (s, 9H), 2.41 (m, 4H), 2.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 7H), 3.59 (m, 13H), 4.15 (s, 1H), 4.55 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.75 (s, 3H), 6.38 (m, 5H), 6.87 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 7.46 (m, 22H), 8.98 (m, 3H), 9.76 (m, 3H)

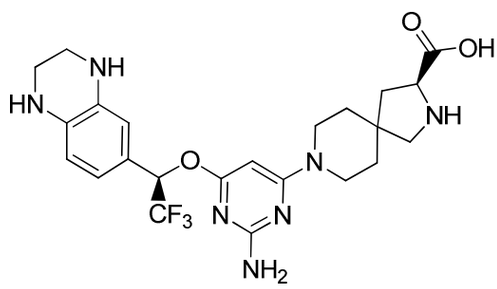
55cq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (s, 7H), 3.12 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.64 (dq, J = 12.6, 6.5, 4.7 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.64 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.59 (m, 5H)
55cr	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.58 (dq, J = 11.6, 7.5, 7.1 Hz, 11H), 1.94 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 3H), 2.15 (s, 0H), 2.39 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 3H), 2.61 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 3.05 (s, 0H), 3.19 (s, 6H), 3.40 (s, 1H), 3.54 (h, J = 6.4 Hz, 3H), 3.81 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 19.9, 11.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 5.73 (s, 3H), 6.28 (d, J = 15.5 Hz, 5H), 6.81 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 7.63 (m, 11H), 7.86 (dd, J = 17.4, 7.8 Hz, 8H), 8.99 (dq, J = 23.7, 15.7, 12.4 Hz, 2H), 9.72 (s, 3H)
55cs	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.57 (m, J = 8.0, 6.2 Hz, 8H), 1.94 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.34 (s, 8H), 3.20 (s, 5H), 3.57 (dp, J = 22.0, 7.4, 6.0 Hz, 9H), 4.54 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.34 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.86 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (m, 6H), 7.56 (dd, J = 46.1, 7.8 Hz, 8H), 8.99 (m, 2H), 9.77 (d, J = 15.0 Hz, 2H)
55ct	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.50 (m, 9H), 1.94 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 2.67 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.57 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.81 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.96 (m, 1H), 9.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
55cv	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.58 (qd, J = 12.6, 8.1, 7.6 Hz, 11H), 1.95 (m, 8H), 2.43 (m, 5H), 2.94 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 16.3, 7.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.33 (s, 8H), 3.52 (m, 4H), 3.82 (m, 5H), 4.11 (m, 4H), 4.53 (dt, J = 12.6, 6.0 Hz, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.28 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.48 (s, 3H), 6.84 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (m, 21H), 8.98 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 2H), 9.71 (m, 2H)
55cw	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 8H), 1.94 (dd, J = 13.2, 9.1 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 1.4 Hz, 0H), 2.40 (s, 8H), 2.49 (d, J = 9.3 Hz, 0H), 3.03 (m, 1H), 3.19 (s, 5H), 3.55 (m, 3H), 3.81 (t, J = 8.1 Hz, 0H), 4.00 (m, 8H), 4.24 (m, 0H), 4.35 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.31 (m, 3H), 6.80 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 8H), 7.78(m, 4H), 8.99 (q, J = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 9.74 (s, 2H)

55cx	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.29 (s, 1H), 1.59 (m, 11H), 1.94 (dd, J = 13.3, 9.1 Hz, 3H), 2.43 (s, 11H), 2.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.58 (m, 11H), 4.13 (s, 1H), 4.54 (m, 6H), 5.75 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.81 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.58 (m, 20H), 8.98 (s, 3H), 9.77 (d, J = 9.9 Hz, 3H)
55db	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 (m, 8H), 1.76 (dd, J = 12.6, 6.8 Hz, 9H), 2.01 (s, 3H), 2.12 (m, 4H), 2.51 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 3H), 2.63 (td, J = 7.6, 5.4 Hz, 4H), 2.90 (m, 6H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 7H), 3.63 (dt, J = 11.5, 5.0 Hz, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.11 (qd, J = 7.1, 3.6 Hz, 4H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.62 (dq, J = 19.2, 6.7 Hz, 3H), 7.02 (dt, J = 6.2, 2.0 Hz, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.65 (m, 9H), 7.84 (m, 1H)
55dc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.58 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.02 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 (ddt, J = 20.6, 13.2, 5.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 10H), 5.58 (s, 1H), 6.69 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 8.12 (m, 3H), 8.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H)
55dd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.59 (q, J = 5.8, 5.0 Hz, 4H), 1.80 (h, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.6, 13.1, 6.1 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.56 (m, 6H)
55de	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 5.9, 5.1 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.56 (dddd, J = 47.5, 27.9, 14.5, 7.8 Hz, 6H), 4.07 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 17H), 5.57 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (m, 4H)
55df	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.64 (m, 4H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 22.9, 7.5 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 13.8, 13.2, 6.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.87 (m, 3H), 6.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (m, 4H), 7.96 (m, 2H)

55dg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (dd, J = 17.3, 3.8 Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 2.06 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.15 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.64 (dq, J = 12.1, 6.4, 5.1 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 1.7 Hz, 19H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 4H), 7.89 (m, 2H)
55dh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.60 (q, J = 6.0, 5.0 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 24.2, 5.7 Hz, 6H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 10H), 4.06 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (m, 4H), 7.91 (m, 2H)
55di	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.61 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 20.2, 7.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.68 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (m, 2H)
55dj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.60 (q, J = 6.4, 5.0 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 7.96 (m, 2H)
55dk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 5.8 Hz, 5H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.15 (d, J = 24.6 Hz, 6H), 3.27 (m, 1H), 3.52 (dt, J = 24.6, 8.3 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (m, 6H)
55dl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 3H), 1.60 (q, J = 6.1, 4.7 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.26 (m, 5H), 3.48 (ddd, J = 26.8, 12.6, 5.3 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 19.2, 16.1, 9.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.10 (dd, J = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 13H), 5.56 (s, 1H), 6.67 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 7H)
55dm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.59 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 1.82 (dq, J = 14.1, 6.6 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.48 (dt, J = 20.5, 6.6 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.03 (td, J = 7.7, 6.5, 5.1 Hz, 3H), 4.91 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.63 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.59 (q, J = 8.4 Hz, 4H)

55dn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (q, J = 12.5, 10.8 Hz, 2H), 4.11 (dq, J = 16.7, 8.5, 7.7 Hz, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.59 (q, J = 8.1 Hz, 4H)
55do	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 5.9, 5.1 Hz, 4H), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (ddt, J = 20.2, 12.7, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.07 (p, J = 7.1 Hz, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.57 (m, 6H)
55dp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 2.07 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 4.24 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.90 (m, 3H), 8.28 (m, 3H), 8.53 (m, 1H), 9.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H)
55dq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.62 – 7.49 (m, 4H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.44 (ddt, J = 20.8, 13.4, 6.0 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.30 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 17.2, 12.5, 6.7 Hz, 3H), 1.57 (q, J = 5.9, 4.6 Hz, 4H), 1.27 (s, 1H)

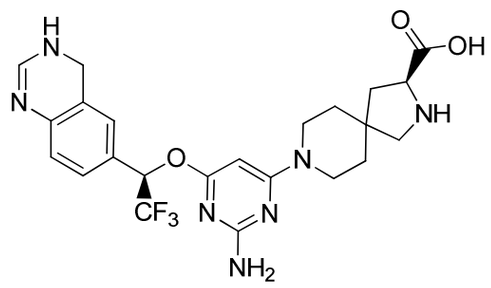
Ejemplo 56: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



La hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (un subproducto de la desprotección de N-CBZ del ejemplo 55bi) utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 3.09 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 4 H) 3.43 - 3.58 (m, 2 H) 3.60 - 3.80 (m, 2 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 5.49 - 5.65 (m, 1 H) 6.50 - 6.67 (m, 2 H) 6.77 - 6.92 (m, 2 H) 7.43 - 7.63 (m, 4 H). LCMS (MH+): 585.

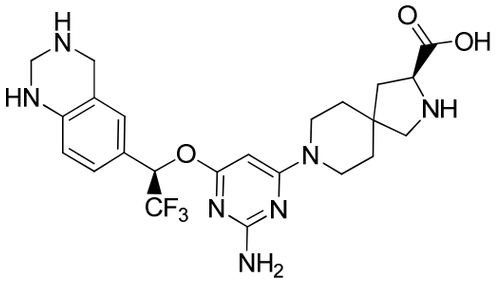
Ejemplo 57: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



La hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (un subproducto de la desprotección de N-CBZ del ejemplo 55bk) utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1.54 - 1.66 (m, 4 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.17 - 3.25 (m, 1 H) 3.37 - 3.54 (m, 2 H) 3.55 - 3.72 (m, 2 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 4.62 - 4.70 (m, 2 H) 5.50 - 5.58 (m, 1 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 6.86 - 6.93 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.57 - 7.64 (m, 2 H). LCMS (MH+): 583

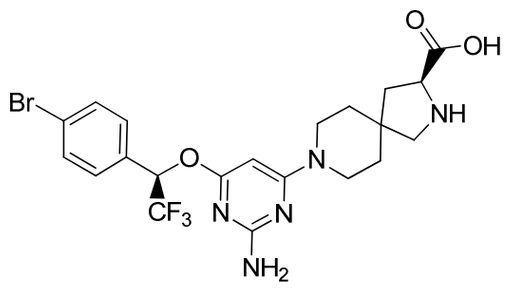
Ejemplo 58: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



La hidrólisis de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (un subproducto de la desprotección de N-CBZ del ejemplo 55bk) utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 1.57 - 1.68 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.18 - 2.30 (m, 1 H) 2.90 - 3.01 (m, 1 H) 3.12 - 3.19 (m, 1 H) 3.43 - 3.75 (m, 4 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 4.00 - 4.07 (m, 2 H) 4.15 - 4.23 (m, 2 H) 5.45 - 5.64 (m, 1 H) 6.56 - 6.67 (m, 2 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H). LCMS (MH+): 585.

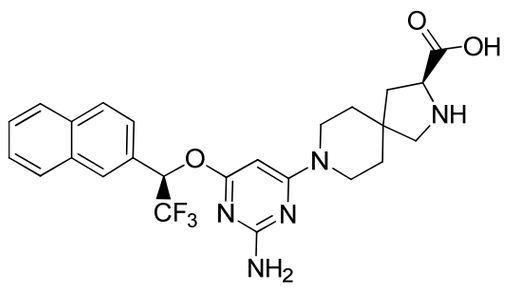
Ejemplo 59a: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se realizó la desprotección de N-CBZ utilizando el método B con ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2-(benciloxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (75 mg, producto de la etapa 3, ejemplo 55an) que proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 1.68 (m, 4 H) 1.96 (s, 2 H) 2.04 (dd, J=13.35, 7.20 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.35, 9.10 Hz, 1 H) 3.07 - 3.26 (m, 2 H) 3.35 - 3.55 (m, 2 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H), 4.06 (dd, J=9.13, 7.17 Hz, 1 H) 5.52 (s, 1 H) 6.57 (q, J=7.11 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H); LCMS (MH+): 531.

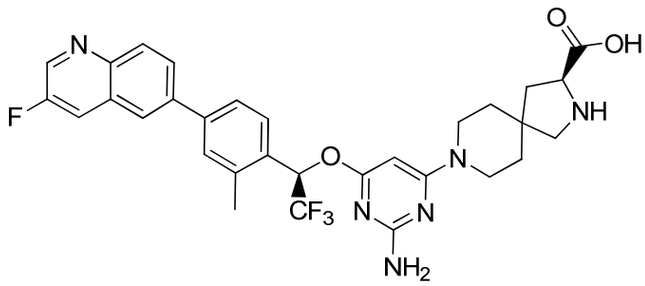
Ejemplo 59b: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título como se describe para el ejemplo 10e partiendo de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-2-il)etanol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.20 (dt, J = 12.5, 5.3 Hz, 2H), 1.47 (m, 3H), 1.88 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.97 (dt, J = 12.3, 5.2 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.37 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (m, 4H); LCMS (MH+): 562.

Ejemplo 59c: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: a una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5.0 g, 23.2 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió carbonato de potasio (6.4 g, 46.4 mmol) y yodometano (6.6 g, 46.479 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 12 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo como un aceite incoloro.

Etapa 2: a una solución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 8.7 mmol) en THF (20 mL) se le añadió LAH (663 mg, 17.5 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se diluyó con NaOH (1.0M, 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó (4-bromo-2-metilfenil)metanol como un aceite incoloro.

Etapa 3: a la solución de (4-bromo-2-metilfenil)metanol (1.8 g, 8.1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (5.1 g, 12.1 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se diluyó con agua y se retiró el sólido mediante filtración. Se extrajo el filtrado con CH_2Cl_2. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó 4-bromo-2-metilbenzaldehído como un aceite amarillo.

Etapa 4: a una solución de 4-bromo-2-metilbenzaldehído (1.5 g, 7.5 mmol) en THF (20 mL) se le añadió $TMSCF_3$ (2.2 g, 15.5 mmol) a 0 ºC y después TBAF (1.1 mL, 1.0 M en THF). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se diluyó con HCl (3.0 M, 10 mL), se agitó a TA durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó 1-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol como un sólido blancuzco.

Etapa 5: a una solución de 1-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol (1.8 g, 6.7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le añadió periodinano Dess-Martin (3.4 g, 8.1 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, se diluyó con agua (10 mL) y se filtró. Se extrajo el filtrado con CH_2Cl_2. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se

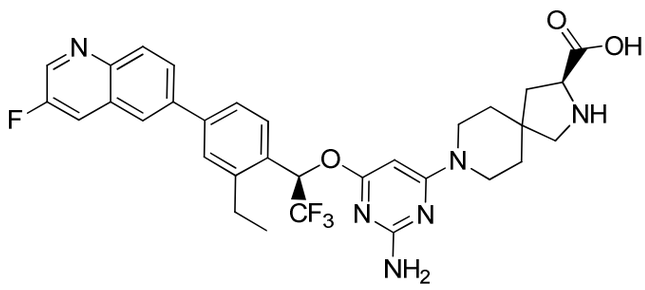
secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó 1-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanona como un aceite amarillo.

Etapa 6: la reducción quiral de 1-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanona utilizando la hidrogenación catalizada por complejo de iridio que se describe para el intermedio 1, (R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol proporciona (R)-1-(4-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

Etapa 7: se preparó el compuesto del título como se describe para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 55an) etapas 4-5. Se utilizó 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolona como la pareja de acoplamiento de Suzuki (CAS# 1251731-31-3).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (s, 1H), 1.59 (s, 4H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.3, 9.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.87 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (m, 3H), 8.80 (m, 1H). LCMS (MH+): 611.

Ejemplo 59d: ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2-etil-4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



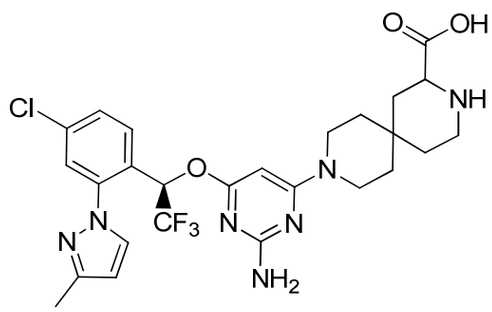
Etapa 1: a una solución a 0 ºC de LDA (10.7 mL, 21.39 mmol) en THF (20 mL) se le añadió ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2 g, 9.3 mmol) en THF (5 mL). Se agitó la mezcla a 0 ºC durante 1 h, se enfrió a -70 ºC y se le añadió MeI (2.3 mL, 37.20 mmol) por goteo. Se dejó que la mezcla se calentara a 0 ºC, se agitó durante 3 h, se inactivó con H_2O y se ajustó el pH a 1-2 con 3 N HCl. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice de fase normal proporcionó ácido 4-bromo-2-etilbenzoico como un sólido blanco.

Etapa 2: se preparó el compuesto del título como se describe arriba para el ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)-2-

metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 59c) partiendo de ácido 4-bromo-2-etilbenzoico en lugar de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.59 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 21.5, 6.9 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 15H), 5.56 (s, 1H), 7.00 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 8.11 (m, 5H), 8.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H). LCMS (MH+): 626.

Ejemplo 60: ácido 9-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxílico

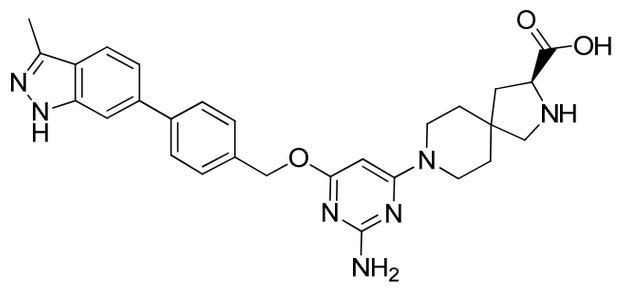


Etapa 1: a una solución de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-10-carboxilato de metilo (30 mg, 0.14 mmol) en dioxano (2 mL) / i-PrOH (2 mL) se le añadió 4-cloro-6-[(1R)-1-[4-cloro-2-(3-metilpirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-2-amina (92 mg, 0.22 mmol) y se calentó la reacción a 100 ºC bajo microondas durante 3 h. Se enfrió la reacción a TA y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (MeOH/H_2O/0.5 % TFA) para proporcionar 9-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de metilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: la hidrólisis de 9-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxilato de metilo utilizando el método general de LiOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.22 - 1.37 (m, 1 H) 1.30 - 1.30 (m, 1 H) 1.46 - 1.68 (m, 4 H) 1.68 - 1.90 (m, 2 H) 2.29 (dd, J=12.59, 6.83 Hz, 1 H) 2.37 (d, J=1.90 Hz, 3 H) 3.07 - 3.24 (m, 2 H) 3.59 - 3.90 (m, 4 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 6.29 - 6.38 (m, 1 H) 6.40 (d, J=2.29 Hz, 1 H), 6.88 - 7.02 (m, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.89 (d, J=2.34 Hz, 1 H). LCMS (MH+): 581.

Ejemplo 61: ácido (S)-8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: se calentó una mezcla de 4-bromofenol (173 mg, 1.00 mmol), 4-cloro-6-(clorometil)pirimidin-2-amina (CAS#: 92311-35-8) (178 mg, 1.16 mmol) y K_2CO_3 (175 mg, 1.00 mmol) en DMF (5 mL) a 100 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se absorbió el residuo en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 4-((4-bromofenoxi)metil)-6-cloropirimidin-2-amina como un sólido blanco.

Etapa 2: se calentó una mezcla de 4-((4-bromofenoxi)metil)-6-cloropirimidin-2-amina (454 mg, 1.4 mmol), 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (500 mg, 1.44 mmol) y $NaHCO_3$ (605 mg, 7 mmol) en dioxano (5 mL) a 100 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 8-(2-amino-6-((4-bromofenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((4-bromofenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (550 mg, 0.9 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió TMSI (705 mg, 3.5 mmol) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla a 0 ºC durante 2 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (20 mL) seguido del añadido secuencial de Et_3N (267 mg, 2.6 mmol) y $(BOC)_2O$ (285 mg, 1.3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((4-bromofenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido amarillo claro.

Etapa 4: una mezcla de 8-(2-amino-6-((4-bromofenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (350 mg, 0.56 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (285 mg, 1.1

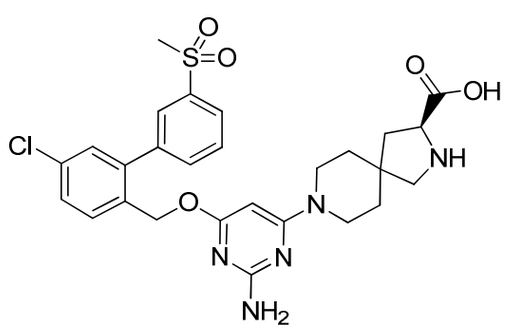
mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (62 mg, 0.09 mmol) en dioxano (5 mL)/solución de Na_2CO_3 ac. (2.0 M, 5 mL) se calentó a 90 ºC durante 4 h. Se enfrió la reacción a TA, se filtraron los sólidos y se concentró la solución al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido marrón.

Etapa 5: a una solución de 8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (150 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió TFA (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se dividió el material resultante entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado y se extrajo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante prep-TLC (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido marrón.

Etapa 6: a una solución de 8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (70 mg, 0.11 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió 4 N NaOH (3 mL) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se diluyó el residuo con agua (5 mL) y se ajustó el pH a 6-7. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se lavó la torta del filtro con agua fría, se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.72-7.70 (d, 1 H), 7.61-7.59 (d, 3 H), 7.31-7.30 (d, 1 H), 7.06-7.04 (d, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.87-3.83 (q, 1 H), 3.46-3.41 (m, 4 H), 3.08-3.06 (d, 1 H), 2.98-2.95 (d, 1 H), 2.43 (s, 1 H), 2.16-2.13 (m, 1 H), 1.82-1.80 (m, 1 H), 1.44 (m, 4 H). LCMS (MH+): 514.

Ejemplo 62: ácido (S)-8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico



Etapa 1: se calentó una mezcla de (2-bromo-4-clorofenil)metanol (173 mg, 1. mmol), 4-cloro-6-(clorometil)pirimidin-2-amina (178 mg, 1.16 mmol) y K_2CO_3 (175 mg,

1.00 mmol) en DMF (5 mL) a 100 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 4-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)-6-cloropirimidin-2-amina como un sólido blanco.

Etapa 2: se calentó una mezcla de 4-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)-6-cloropirimidin-2-amina (300 mg, 1.1 mmol), 2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (400 mg, 1.2 mmol) y $NaHCO_3$ (550 mg, 7 mmol) en dioxano (5 mL) a 100 ºC durante 12 h. Se enfrió la reacción a TA, se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/éter de petróleo) proporcionó 8-(2-amino-6-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo como un sólido blanco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (500 mg, 0.8 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió TMSI (705 mg, 3.5 mmol) por goteo a 0 ºC. Se agitó la mezcla de reacción a 0 ºC durante 2 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (20 mL) seguido del añadido secuencial de Et_3N (267 mg, 2.6 mmol) y $(BOC)_2O$ (285 mg, 1.3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido amarillo claro.

Etapa 4: una mezcla de 8-(2-amino-6-((2-bromo-4-clorobencil)oxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (300 mg, 0.4 mmol), ácido (3-(metilsulfonil)fenil)borónico (280 mg, 1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (62 mg, 0.09 mmol) en dioxano (5 mL)/solución de Na_2CO_3 ac. (2.0 M, 5 mL) a 90 ºC durante 4 h. Se enfrió la reacción a TA, se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado al vacío. La purificación en gel de sílice de fase normal (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 5: a una solución de 8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-etilo (200 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió TFA (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se dividió el residuo entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. Se secó la capa

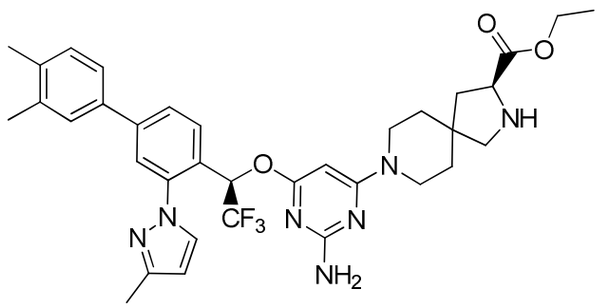
orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante prep-TLC (CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido blancuzco.

Etapa 6: a una solución de 8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (100 mg, 0.13 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió 4 N NaOH (3 mL) y se agitó la mezcla a TA durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se diluyó el residuo con agua (5 mL) y se ajustó el pH a 6-7. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó la torta del filtro con agua fría, se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco aislado como la forma zwiteriónica.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.94 (m, 2 H), 7.59-7.57 (m, 3 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.59 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H),2.32 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.61 (s, 4 H). LCMS (MH+): 573.

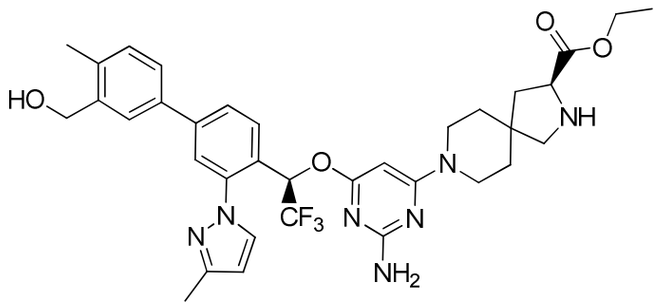
Los siguientes ésteres se aislaron como un TFA o una sal HCl formados durante el procedimiento de purificación de HPLC utilizado para aislar los compuestos finales.

Ejemplo 63bd: 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo



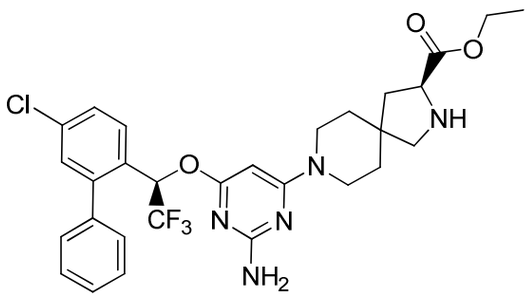
Se hidrogenó una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (de la etapa 3, ejemplo 1m, 220 mg, 0.3 mmol) en EtOAc (5 mL) utilizando el método A mediante el uso de un aparato H-Cube y un cartucho de Pd/C al 10 % (p/p) con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min a TA. La purificación en gel de sílice de fase normal (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo.

Ejemplo 63kp: 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo



Se preparó el compuesto del título como se describe para 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (ejemplo 63bd) utilizando el método A para retirar el grupo N-CBz.

Ejemplo 63i: 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo



A una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-etilo (de la etapa 3, ejemplo 34c, 315 mg, 0.43 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se le añadió TMSI (0.13 mL, 0.9 mmol) [método B]. Se calentó la mezcla de reacción a TA durante 30-40 min adicionales, se enfrió a 0-5 ºC y se le añadió 2 M HCl en éter dietílico (0.5 mL). Se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y se concentró al vacío. La cromatografía de gel de sílice de fase normal proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Los fármacos de éster etílico en la tabla 18a se prepararon mediante la remoción del grupo N-CBZ ya sea a través del método A o del método B, como se muestra abajo.

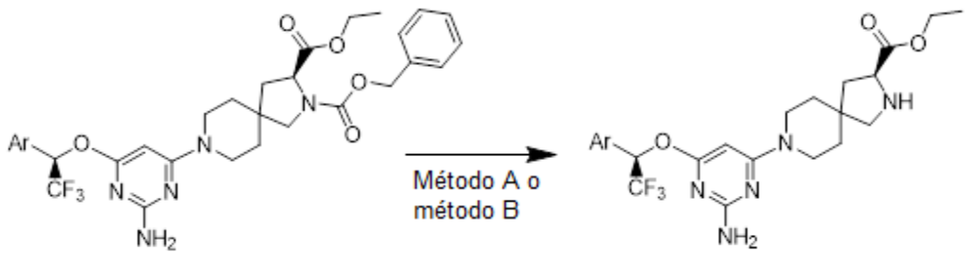
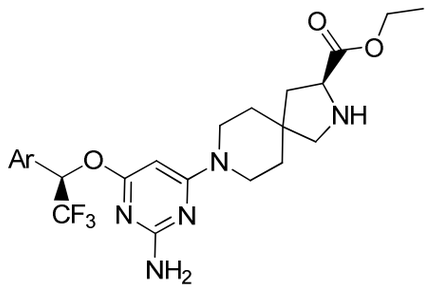
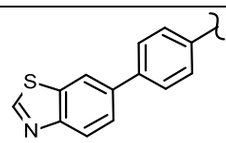
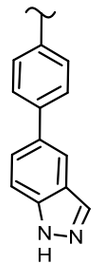
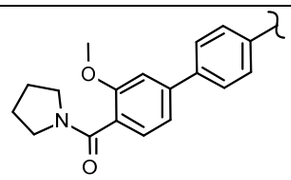
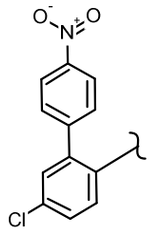
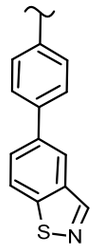
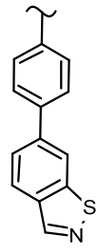
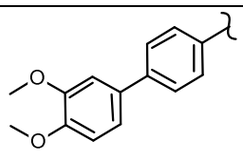
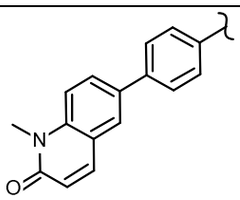
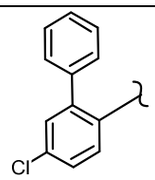
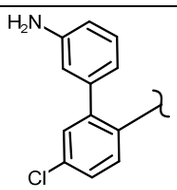
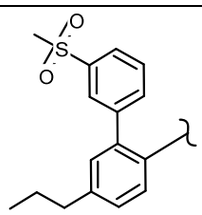
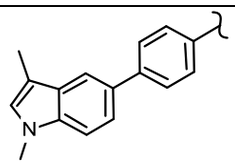
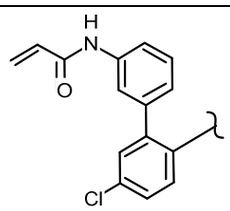
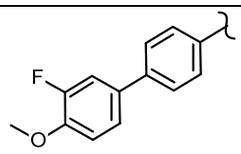
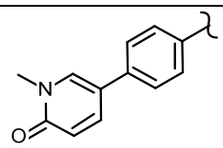

Ar
O
CF3
N
N
NH2
N
O
O
O
N
O
Método A o
método B
Ar
O
CF3
N
N
NH2
N
O
O
NH

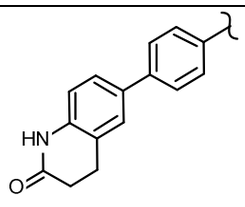
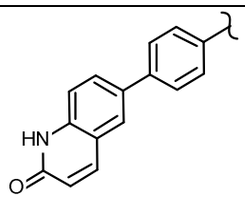
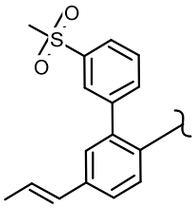
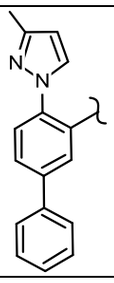
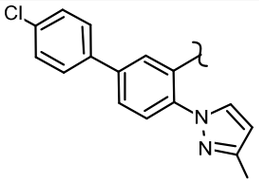
Tabla 18a.

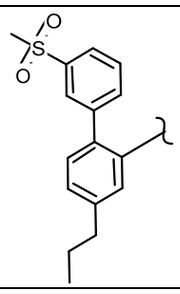
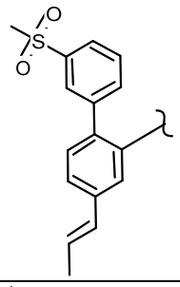
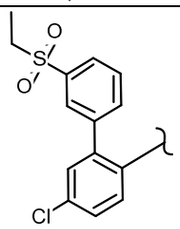
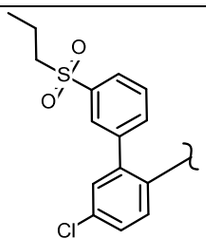
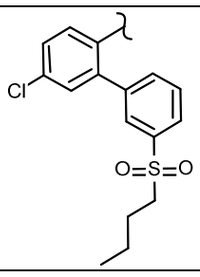

O
O
NH
Ar
O
CF3
N
N
NH2
N

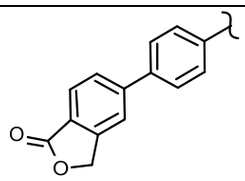
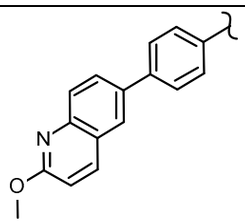
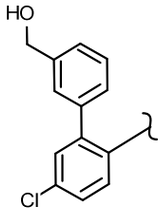
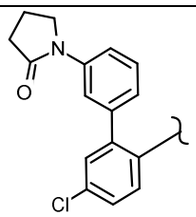
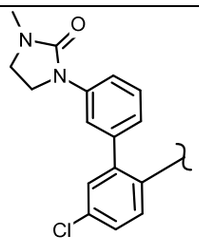
Ej. N.º	Ar	Método A o B	Nombre CAS	LCMS (MH+)
63a		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]tiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	613
63b		A	8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	596
63c		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	683
63d		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631
63e		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	613

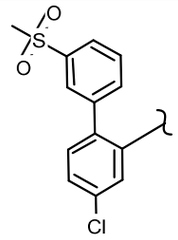
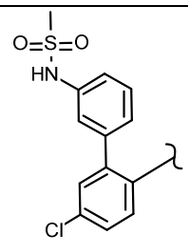
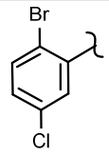
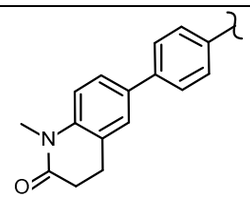
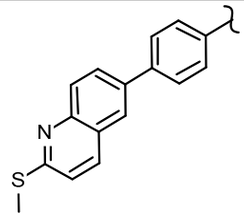
63f		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	616
63g		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	616
63h		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	637
63i		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	591
63j		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	606

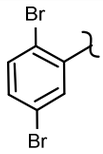
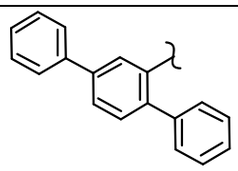
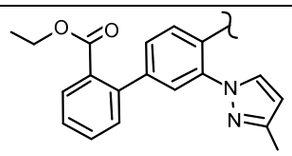
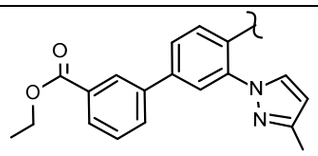
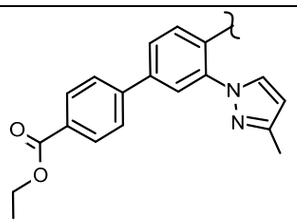
63k		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	676
63l		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	622
63m		A	8-(6-((R)-1-(3'-acrilamido-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	659.1
63n		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	604
63o		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	587

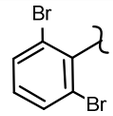
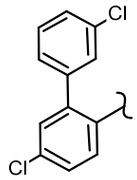
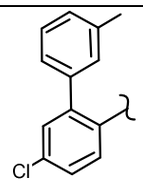
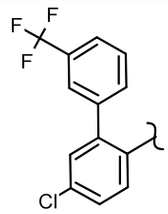
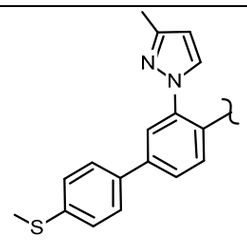
63p		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	626
63q		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	623
63r		B	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	674
63s		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	583
63t		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	671

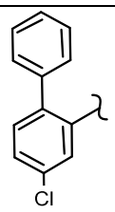
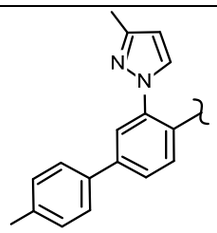
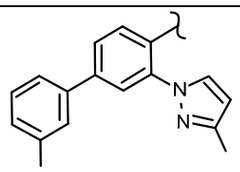
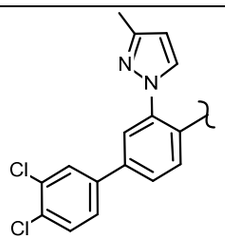
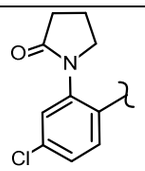
63u		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	677
63v		B	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	675
63w		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	683
63x		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(propilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	697
63y		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(butilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	711

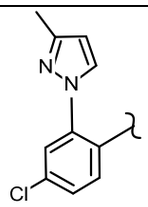
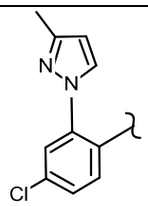
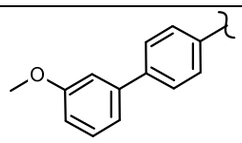
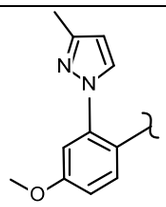
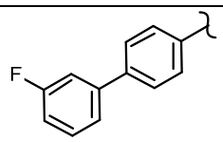
63z		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	612
63aa		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	638
63ab		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	621
63ac		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	673
63ad		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	688

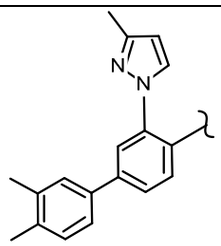
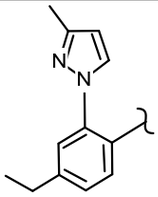
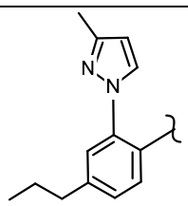
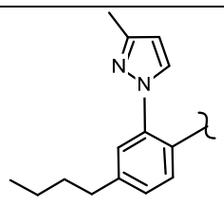
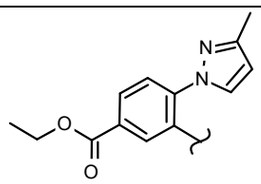
63ae		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	668
63af		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	683
63ag		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	593
63ah		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo (	595
63ai		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-(metiltio)quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	554

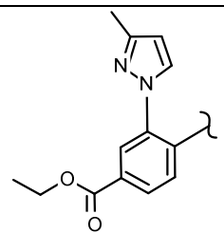
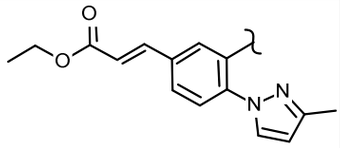
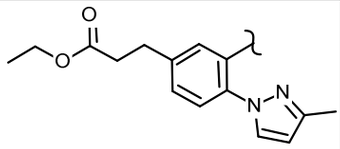
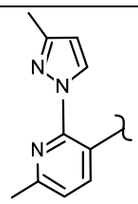
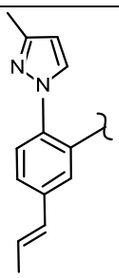
63aj		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	638
63ak		A	8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63al		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63am		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63an		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708

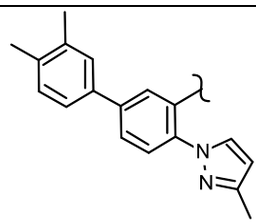
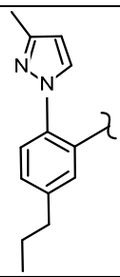
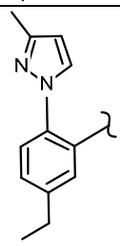
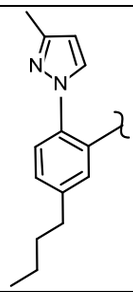
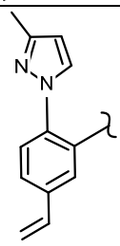
63ao		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	638
63ap		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	625
63aq		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	605
63ar		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	659
63as		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	583

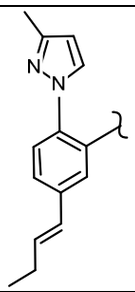
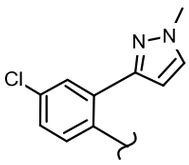
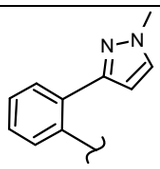
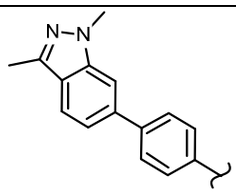
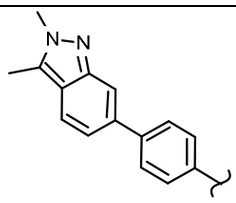
63at		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	591
63au		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	651
63av		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	651
63aw		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	705
63ax		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	598

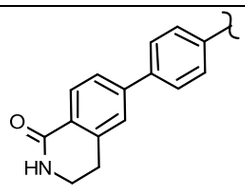
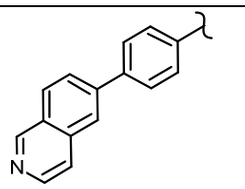
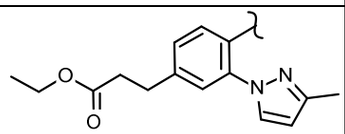
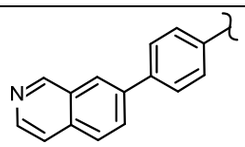
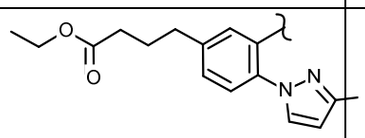
63ay		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo	594
63az		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	594
63ba		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	587
63bb		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	591
63bc		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	575

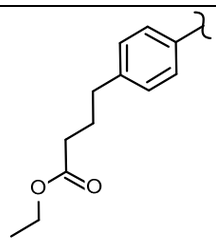
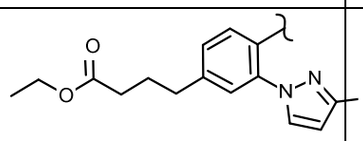
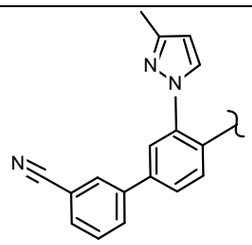
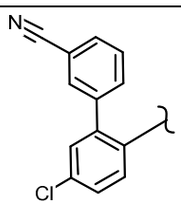
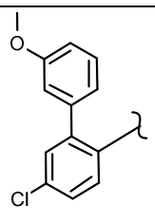
63bd		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	665
63be		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	589
63bf		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	603
63bg		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	617
63bh		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633

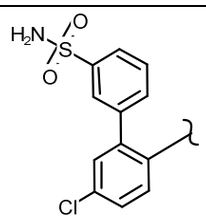
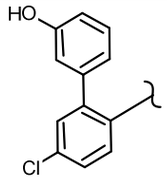
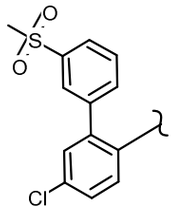
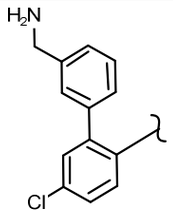
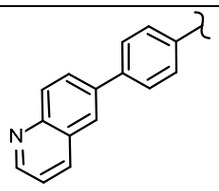
63bi		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	632
63bj		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	559
63bk		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	588
63bl		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	618
63bm		B	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	600

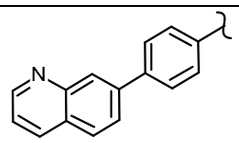
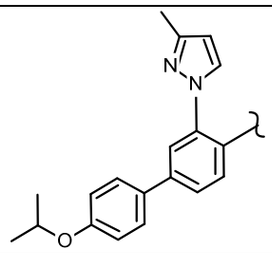
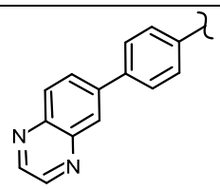
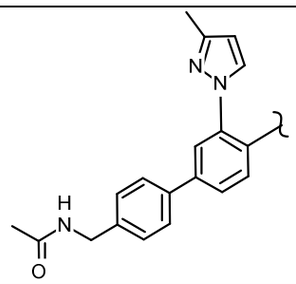
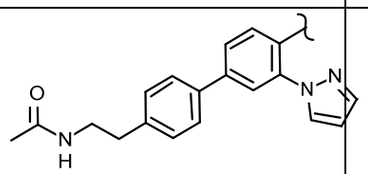
63bn		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	664
63bo		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	602
63bp		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	588
63bq		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	616
63br		B	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	586

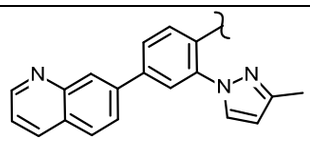
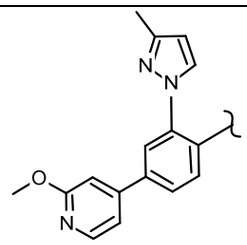
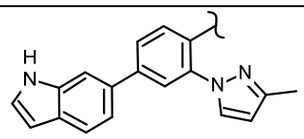
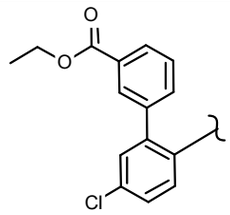
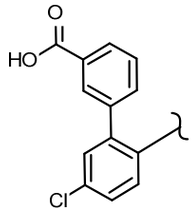
63bs		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-but-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	614
63bt		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	594
63bu		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	560
63bv		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	624
63bw		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	624

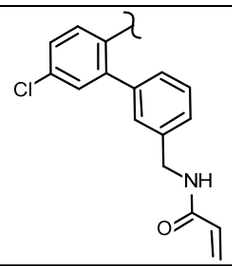
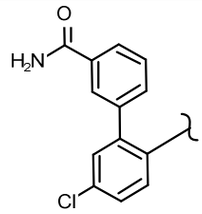
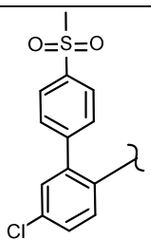
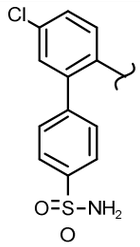
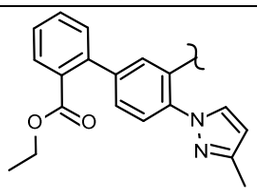
63bx		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	625
63by		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	607
63bz		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	660
63ca		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	607
63cb		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	674

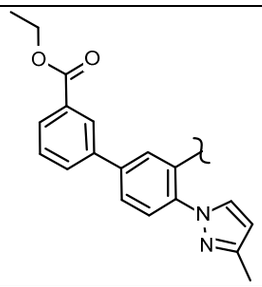
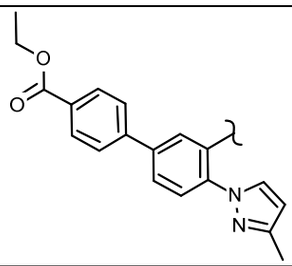
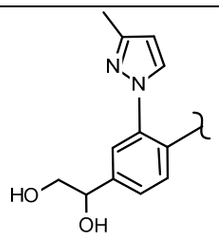
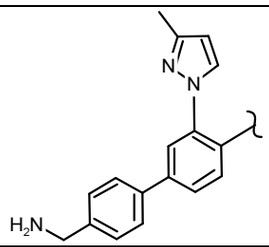
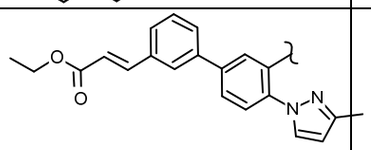
63cc		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(4-etoxi-4-oxobutil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	594
63cd		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	674
63ce		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	661
63cf		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	615
63cg		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	620

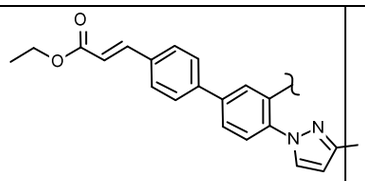
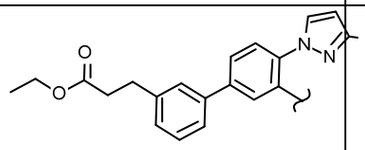
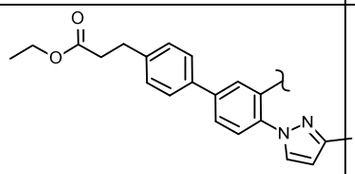
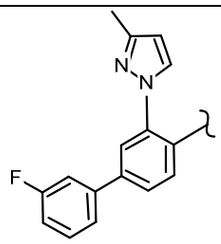
63ch		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	669
63ci		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	606
63cj		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	668
63ck		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(aminometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	619
63cl		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	608

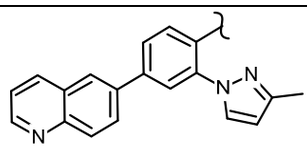
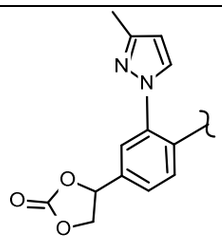
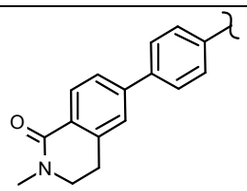
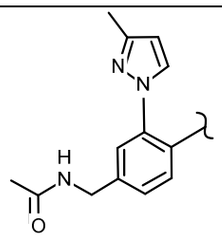
63cm		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	608
63cn		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	694
63co		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinoxalin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	608
63cp		A	8-(6-((R)-1-(4'-(acetamidometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	707
63cq		A	8-(6-((R)-1-(4'-(2-acetamidoetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	721

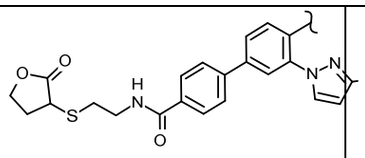
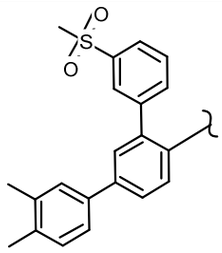
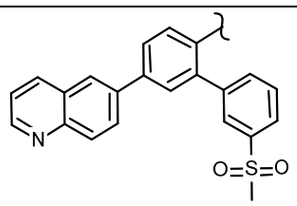
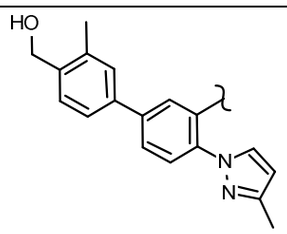
63cr		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	687
63cs		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	666
63ct		A	8-(6-((R)-1-(4-(1H-indol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	595
63cu		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	662
63cv		B	ácido 2'-((R)-1-((2-amino-6-((S)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico	634

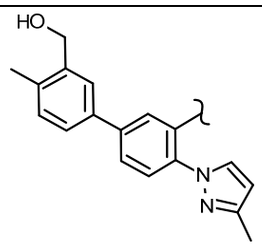
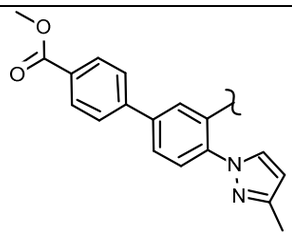
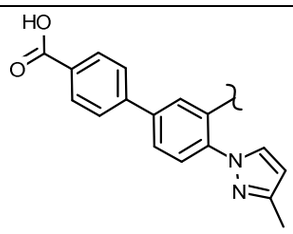
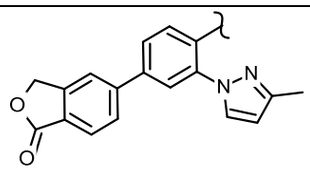
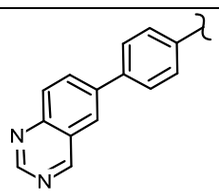
63cw		B	8-(6-((R)-1-(3'-(acrilamidometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	673
63cx		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63cy		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	668
63cz		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	669
63da		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708

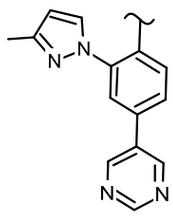
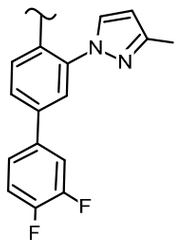
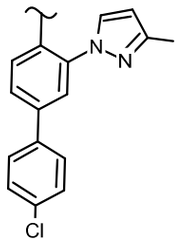
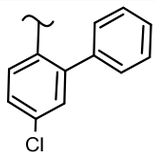
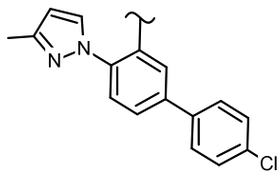
63db		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63dc		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63dd		A	8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo	620
63de		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(aminometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	666
63df		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	734

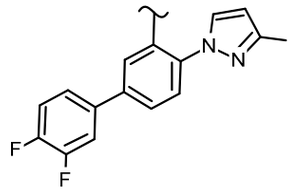
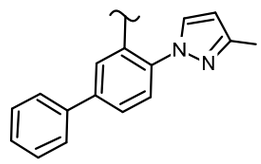
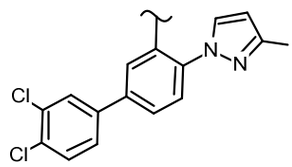
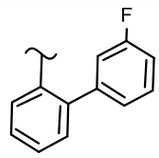
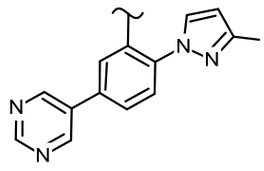
63dg		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	734
63dh		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	736
63di		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	736
63dj		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	654

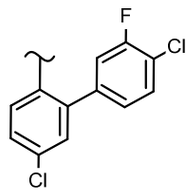
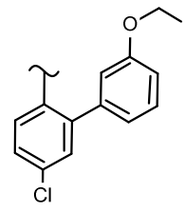
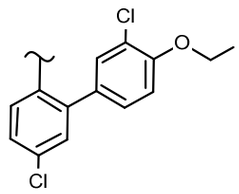
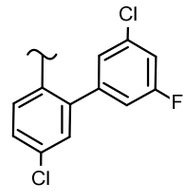
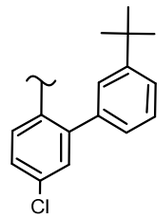
63dk		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	687
63dl		A	8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo	646
63dm		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	639
63dn		A	8-(6-((R)-1-(4-(acetamidometil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631

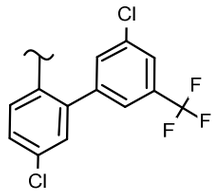
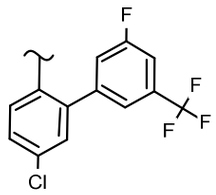
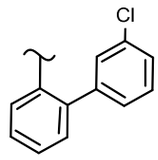
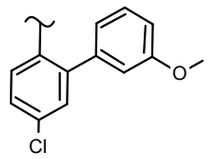
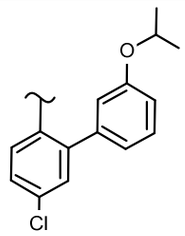
63do		A	8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo	823
63dp		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	738
63dq		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	761
63dr		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	680

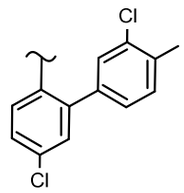
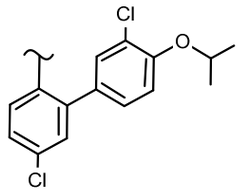
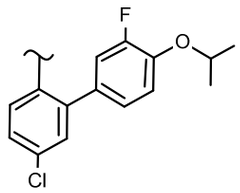
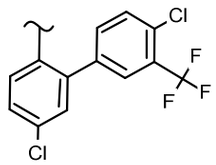
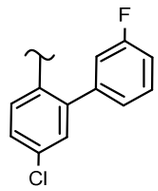
63ds		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	680
63dt		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	694
63du		A	ácido 3'-((S)-1-((2-amino-6-((R)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4'-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico	680
63dv		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	693
63dw		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinazolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	608

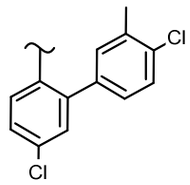
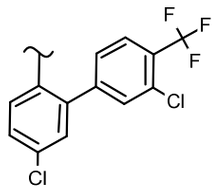
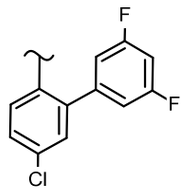
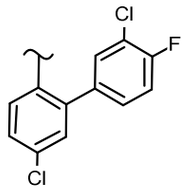
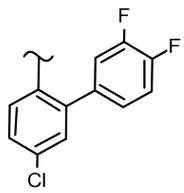
63dx		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	638
63dy		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	672
63dz		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	671
63ea		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	591
63eb		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	671

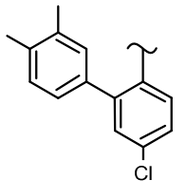
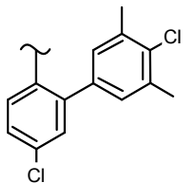
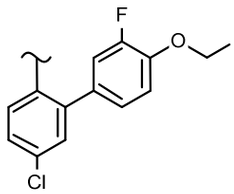
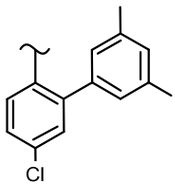
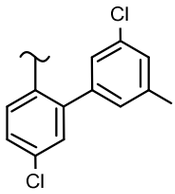
63ec		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	672
63ed		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	636
63ee		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	705
63ef		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	574
63eg		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	638

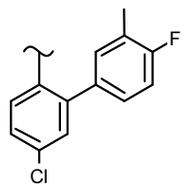
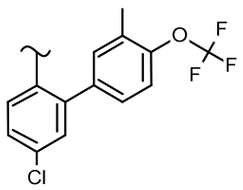
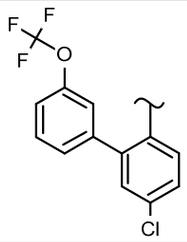
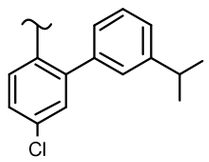
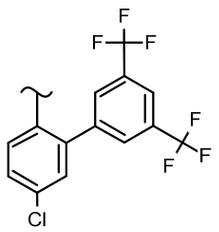
63eh		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	643
63ei		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	635
63ej		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	669
63ek		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	643
63el		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	647

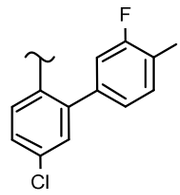
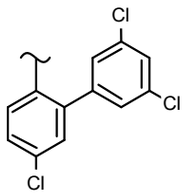
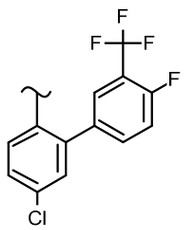
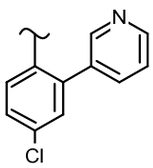
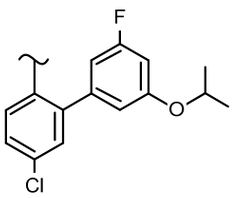
63em		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	693
63en		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	677
63eo		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	591
63ep		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	621
63eq		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	649

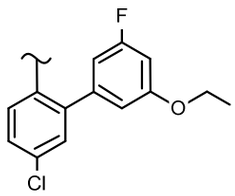
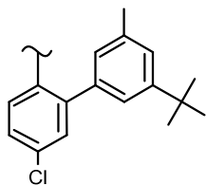
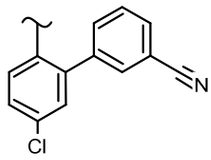
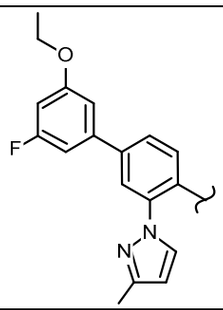
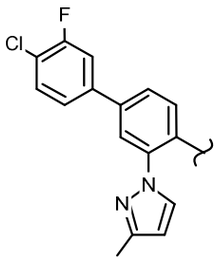
63er		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	639
63es		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	683
63et		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	667
63eu		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	693
63ev		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	609

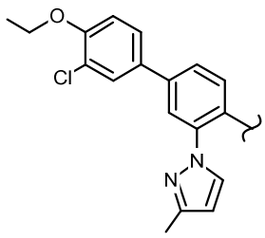
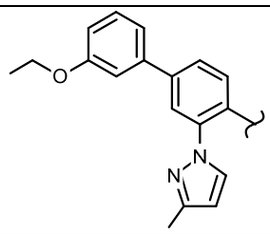
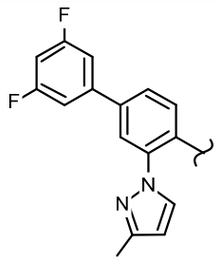
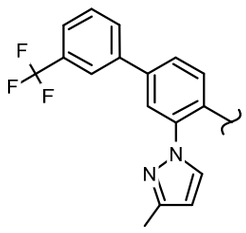
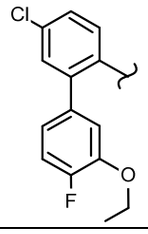
63ew		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	639
63ex		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	693
63ey		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	
63ez		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	
63fa		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	

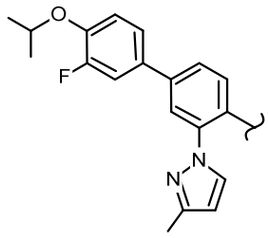
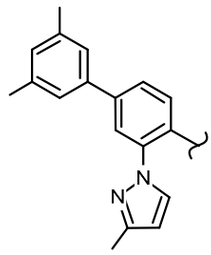
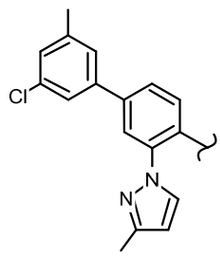
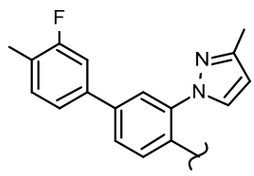
63fb		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	619
63fc		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	653
63fd		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	653
63fe		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	619
63ff		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	639

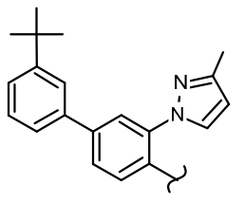
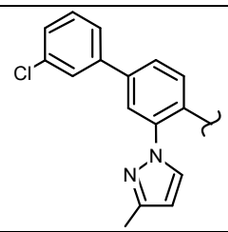
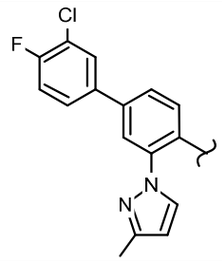
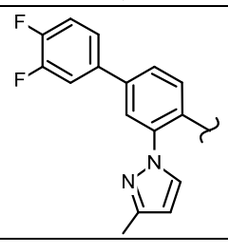
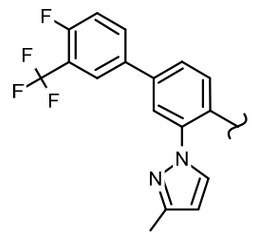
63fg			8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	623
63fh		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	689
63fi		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	675
63fj		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63fk		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	727

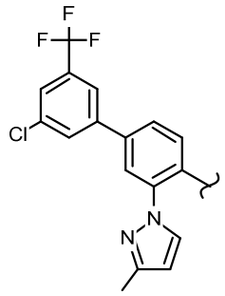
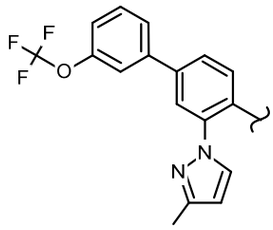
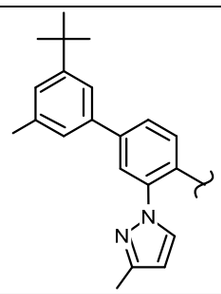
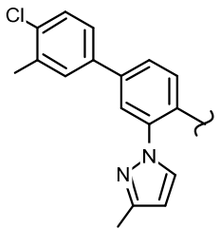
63fl		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	623
63fm		B	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	659
63fn		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	677
63fo		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	592
63fp		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	667

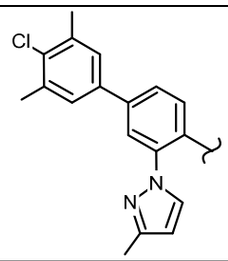
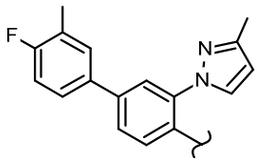
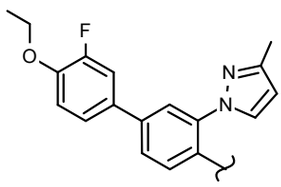
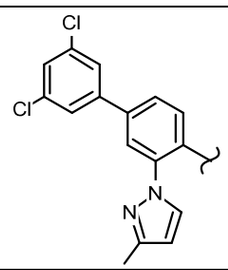
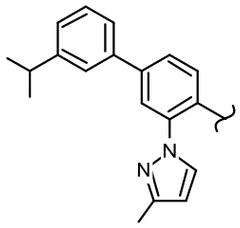
63fq		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	653
63fr		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	661
63fs		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	616
63ft		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	698
63fv		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	689

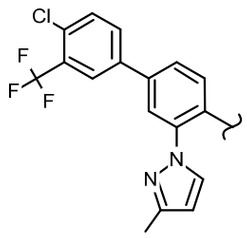
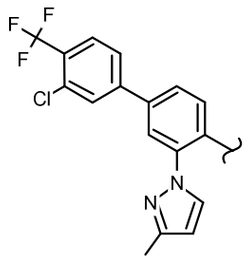
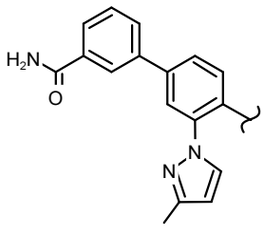
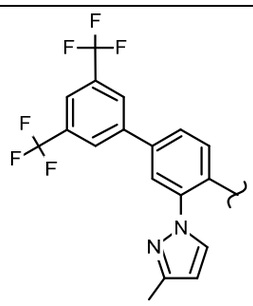
63fw		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	715
63fx		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	680
63fy		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	672
63fz		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	704
63ga		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	653

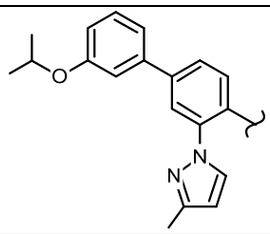
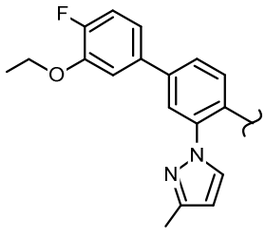
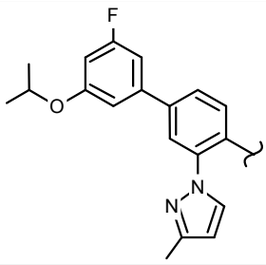
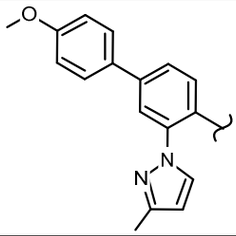
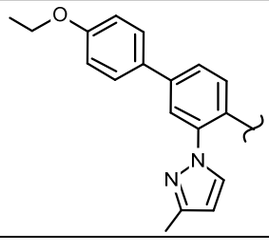
63gb		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	712
63gc		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	664
63gd		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	685
63ge		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	678

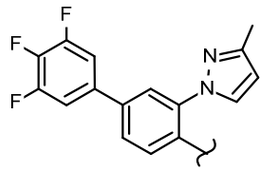
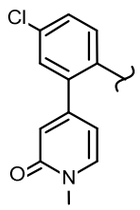
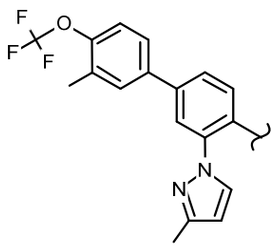
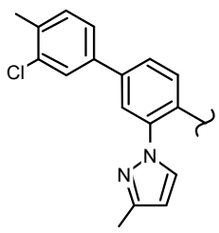
63gf		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	692
63gg		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	671
63gh		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	689
63gi		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	672
63gj		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	722

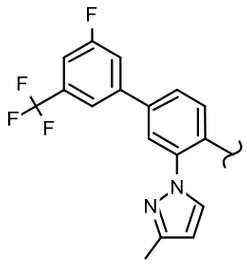
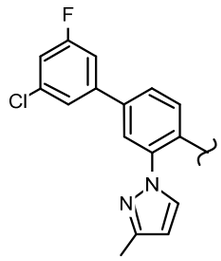
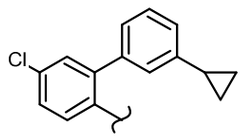
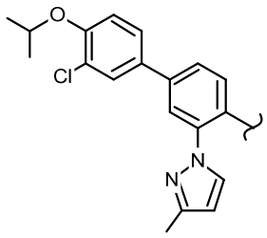
63gk		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	739
63gl		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	720
63gm		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	706
63gn		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	685

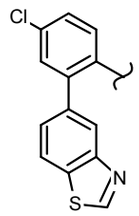
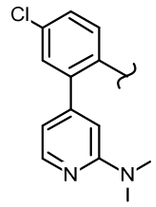
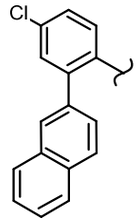
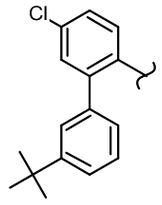
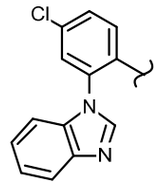
63go		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	699
63gp		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	668
63gq		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	698
63gr		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	705
63gs		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	678

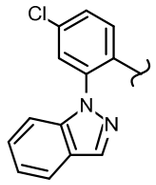
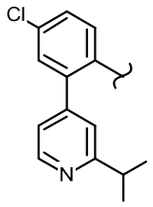
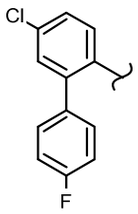
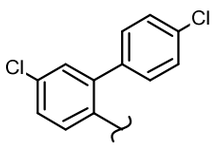
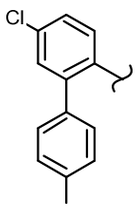
63gt		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	739
63gu		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	738
63gv		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	679
63gw		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	772

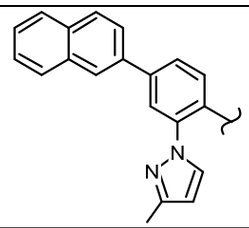
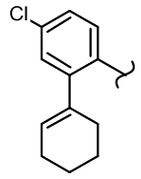
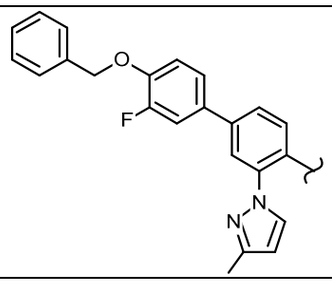
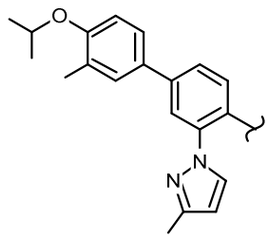
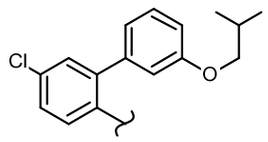
63gx		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	694
63gy		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	698
63gz		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	712
63ha		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	666
63hb		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	680

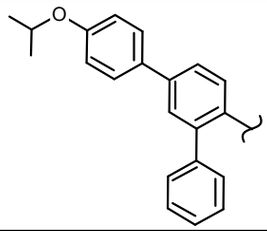
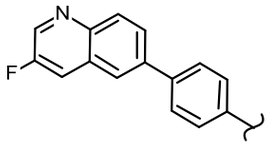
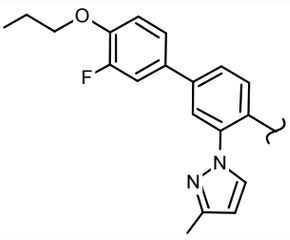
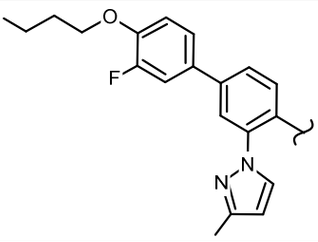
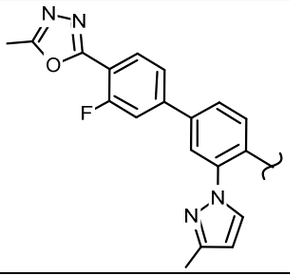
63hc		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	690
63hd		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	622
63he		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	734
63hf		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	685

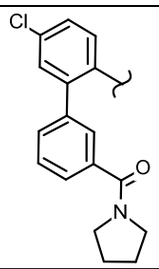
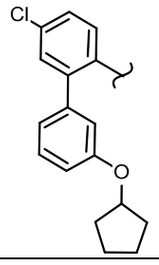
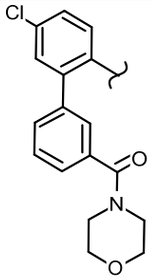
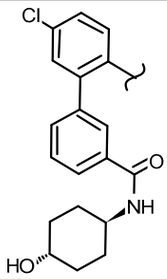
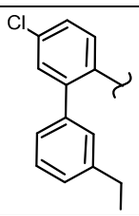
63hg		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	722
63hh		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	689
63hi		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631
63hj		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	729

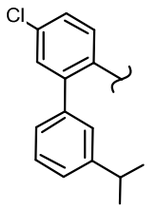
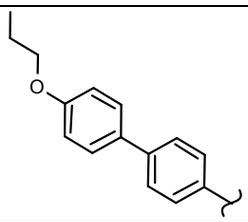
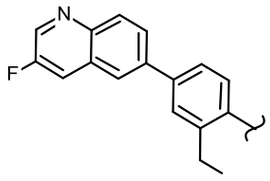
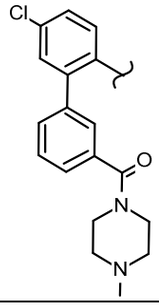
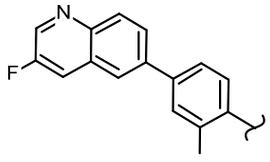
63hk		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(benzo[d]tiazol-5-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	648
63hl		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	635
63hm		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(naftalen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	641
63hn		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	647
63ho		B	8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631

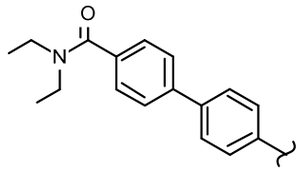
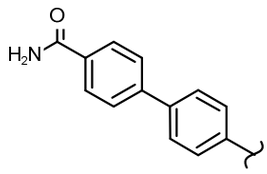
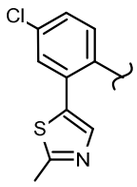
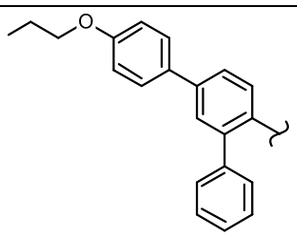
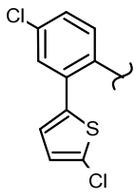
63hp		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631
63hq		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	634
63hr		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	609
63hs		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	625
63ht		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	605

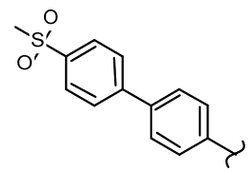
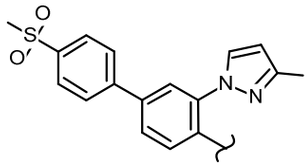
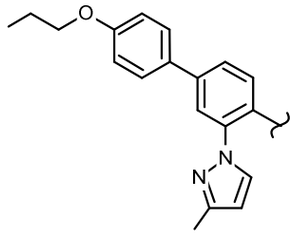
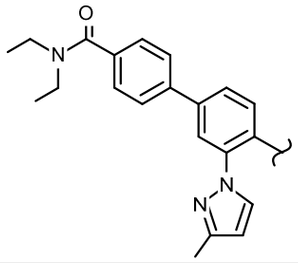
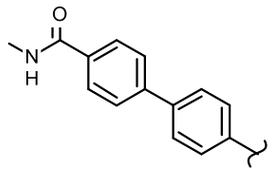
63hu		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	687
63hv		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	595
63hw		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(benciloxi)-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	761
63hx		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	709
63hy		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	663

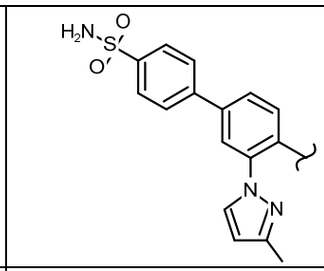
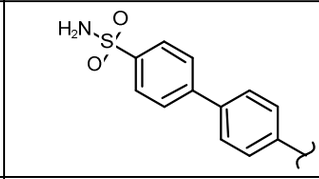
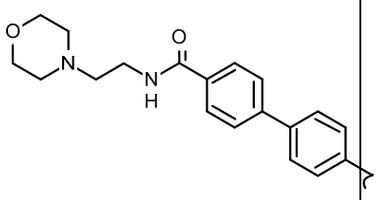
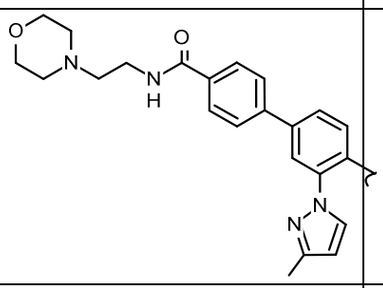
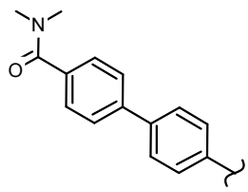
63hz		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	690
63ia		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	626
63ib		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	713
63ic		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	727
63id		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	734

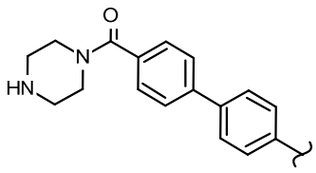
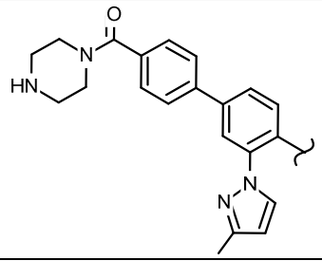
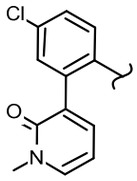
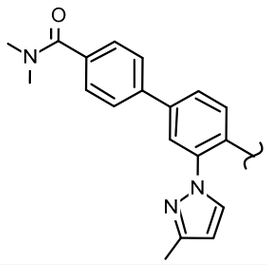
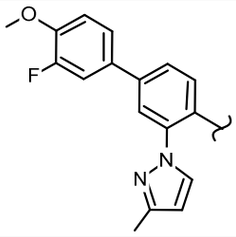
63ie		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	688
63if		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	675
63ig		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	704
63ih		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	732
63ii		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	619

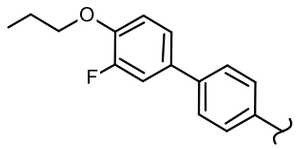
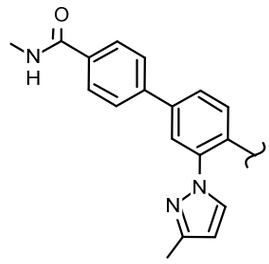
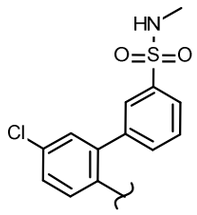
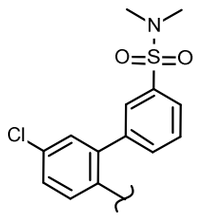
63ij		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63ik		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	614
63il		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(2-etil-4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	654
63im		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	717
63in		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	640

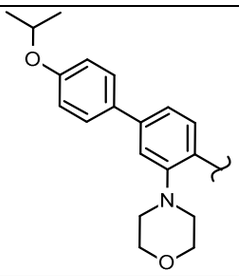
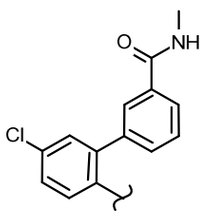
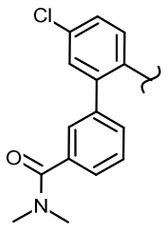
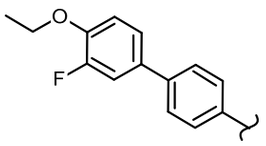
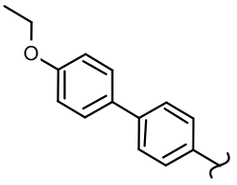
63io		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	656
63ip		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	600
63iq		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metiltiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	612
63ir		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	691
63is		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631

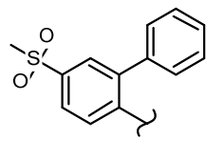
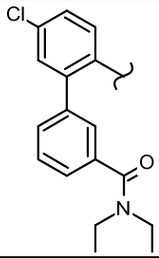
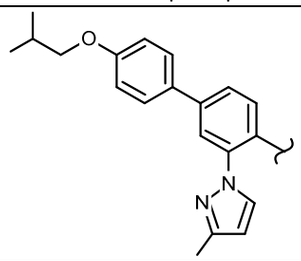
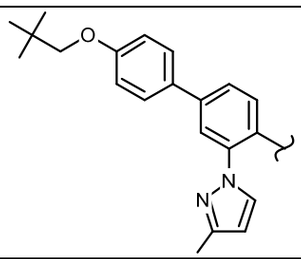
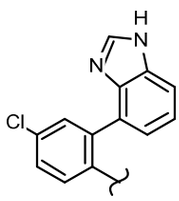
63it		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	635
63iu		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	715
63iv		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	695
63ix		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	736
63iy		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	613

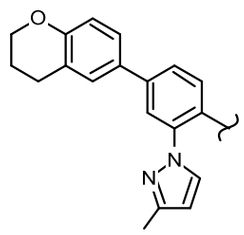
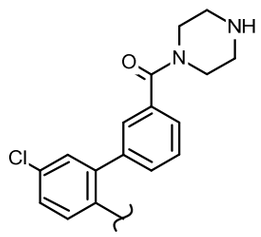
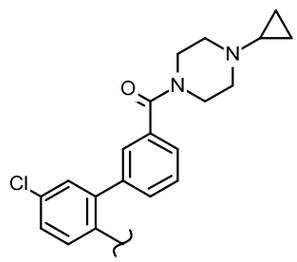
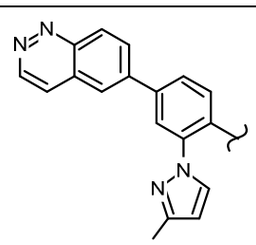
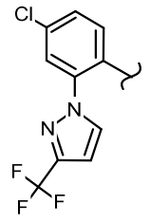
63iz		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	715
63ja		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	635
63jb		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	712
63jc		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	792
63jd		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	628

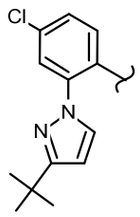
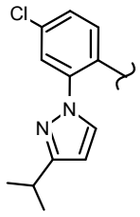
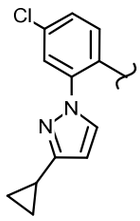
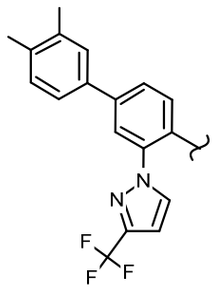
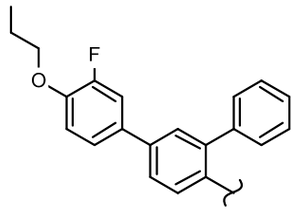
63je		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	669
63jf		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	749
63jg		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	622
63jh		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63ji		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	685

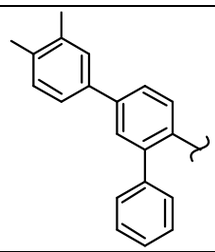
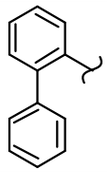
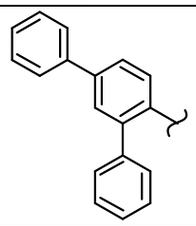
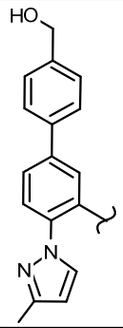
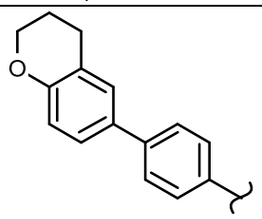
63jj		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63jk		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	694
63jl		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N-metilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	684
63jm		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N,N-dimetilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	698

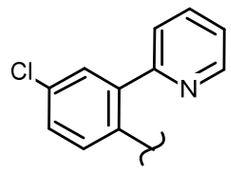
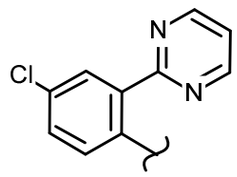
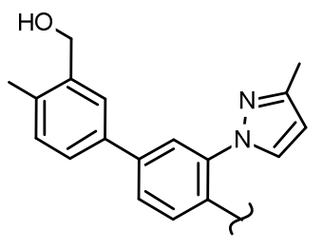
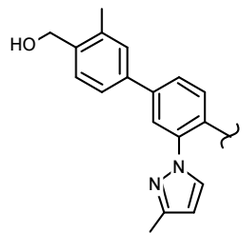
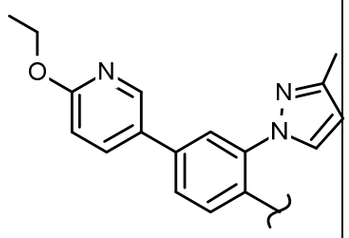
63jn		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	700
63jo		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	648
63jp		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	662
63jq		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	618
63jr		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	601

63js		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	635
63jt		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	690
63ju		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isobutoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	709
63jv		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(neopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	723
63jw		B	8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	631

63jx		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	693
63jy		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	703
63jz		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	743
63ka		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	689
63kb		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	649

63kc		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	637
63kd		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	624
63ke		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	622
63kf		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	719
63kg		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	660

63kh		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	708
63ki		A	8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	556
63kj		A	8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	633
63kl		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	667
63km		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	612

63kn		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	592
63ko		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	593
63kp		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	681
63kq		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	681
63kr		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	681

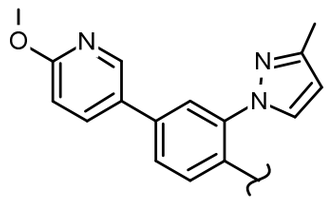
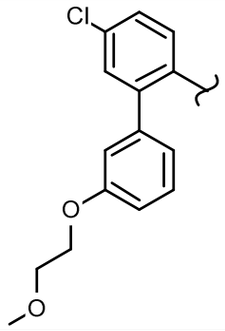
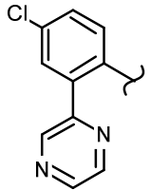
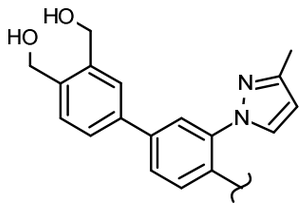
63ks		A	8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	668
63kt		A	8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	665
63ku		B	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	594
63kv		B	8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-bis(hidroximetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo	697

Tabla 18b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 18[a]

Ej. N.º	NMR
63a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ PPM 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (m, 5H), 1.63 (s, 1H), 1.73 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (pd, J = 13.6, 5.4 Hz, 5H), 3.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 4.92 (s, 6H), 5.55 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (m, 4H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)
63b	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 1.28 (m, 5H), 1.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 14.9, 5.0 Hz, 4H), 3.92 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 8.3 Hz, 6H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)
63c	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 0.87 (dd, J = 7.5, 3.2 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 7H), 1.57 (dt, J = 17.4, 5.6 Hz, 4H), 1.87 (m, 5H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.61 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 4H)
63d	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.62(m,4H), 2.09-2.04(m,1H), 2.40-2.35(m,1H), 3.14(m,1H), 3.25(m,1H), 3.47(m,2H), 3.31-3.30(m,2H), 4.22-4.20(m,1H), 5.49(s,1H), 5.83-5.80(m,1H), 6.52-6.38(m,2H), 6.65(m,1H), 7.31(d,J=2.0,1H), 7.45-7.43 (d, J=8.0, 3H), 7.68-7.66(d, J=8.0, 1H), 7.80-7.78(d, J=8.0, 2H)
63e	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 0.07 (s, 1H), 0.87 (dd, J = 17.8, 8.8 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.29 (m, 18H), 1.51 (s, 1H), 1.63 (dq, J = 29.6, 7.7, 6.6 Hz, 10H), 1.89 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.53 (h, J = 6.6 Hz, 16H), 4.04 (s, 1H), 4.20 (dq, J = 33.0, 7.5 Hz, 8H), 4.35 (s, 1H), 4.60 (m, 5H), 5.52 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.64 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (q, J = 7.9 Hz, 9H), 7.79 (dd, J = 24.7, 8.0 Hz, 3H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.97 (s, 2H)
63f	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 0.87 (dd, J = 16.5, 9.8 Hz, 2H), 1.28 (m, 12H), 1.58 (m, 4H), 1.79 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 11.4, 5.4 Hz, 7H), 3.96 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.64 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 (q, J = 8.4 Hz, 5H), 8.12 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H)

63g	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (m, 4H), 1.64 (dq, J = 14.1, 8.9, 7.2 Hz, 4H), 2.03 (td, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.6, 8.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.88 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 4.32 (qd, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (m, 2H)
63h	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.769-7.796 (m,1H), 7.707-7.740(m,2H), 7.585-7.636(m, 4H), 7.422-7.444(m, 1H), 6.738-6.762(m,1H), 6.579-6.658-6.537 (m, 1H),5.521 (s, 1H), 4.612 (s,2H), 4.200-4.253 (q,2H), 4.114-4.154 (t, 1H), 3.747(s,3H), 3.475-3.523 (m, 4H), 3.047-3.160 (m,2H), 2.171-2.726 (m, 1H), 1.840-1.891 (m, 1H), 1.543-1.649 (m, 4H), 1.209-1.305 (t, 3H)
63i	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.25, 9.35 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.25, 8.47 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.60 (br. s., 4 H) 4.24 (qd, J=7.09, 2.10 Hz, 2 H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 6.70 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.53 - 7.69 (m, 4 H) 9.23 (br. s., 1 H) 10.44 (br. s., 1 H)
63j	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD): δ ppm 7.66-7.64 (d, 1 H, J=8.6 Hz), 7.43-7.41 (d, 1 H, J=8.6 Hz), 7.26-7.20 (m, 2 H), 6.82-6.68 (m, 4 H), 5.42 (s, 1 H), 4.19-4.16 (q, 1 H, J=7.0 Hz), 3.83-3.81 (t, 1 H), 3.49-3.47 (m, 4 H), 2.91-2.89 (d, 1 H, J=10.9 Hz), 2.77-2.75 (d, 1 H, J=10.9 Hz), 2.11-2.07 (m, 1 H), 2.12-2.10 (m, 1 H), 1.53-1.51 (m, 4 H), 1.28-1.25 (t, 3 H, J=7.0 Hz Hz)
63k	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 4.20 (m, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.48 (m, 4 H),3.16 (s, 3 H), 2.77 (m, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H),2.14 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.65 (m, 2 H), 1.54 (m, 4 H), 1.20 (m, 3 H), 0.98 (m, 3 H)
63l	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ ppm 1.28-1.24 (m, 4 H), 7.72-7.68 (m, 3 H), 1.52 (m, 4 H), 1.71 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.76-2.73 (m, 1 H), 2.90-2.87 (m, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 3.75 (s, 3 H), 3.81 (m, 2 H), 4.20-4.15 (m, 2 H), 5.54(s.1H), 6.65-6.59 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.37-7.34(m, 1 H), 7.45-7.42 (m, 1 H), 7.57-7.55 (m, 2 H)
63m	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.19 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.53-7.42 (m, 5 H), 7.29 (s, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 6.63 (q, 1 H), 6.52-6.35 (m, 3 H), 5.80-5.77 (d, 1 H), 5.50 (s, 1 H), 4.21-4.18 (m, 2 H), 3.97 (t, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 2.98-2.95 (d, 1 H), 2.86-2.83 (d, 1 H), 2.16-2.14 (m, 1 H), 1.80-1.76 (m, 1 H), 1.54 (m, 4 H), 1.19-1.16 (t, 3 H)
63n	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (q, J = 7.1, 6.1 Hz, 4H), 1.52 (dt, J = 10.4, 5.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (tq, J = 14.5, 8.2 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 1.5 Hz, 13H), 5.51 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 6.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (m, 4H)

63o	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm δ8.00(d,J=2.36 Hz,1H) ,7.88(dd, J=2.6,6.76 Hz,1H), 7.58(m,4H),6.62(m, 2H),5.55(s, 1H),4.22(m,3H) ,3.64(s,3H),3.52(m, 4H),3.02(m, 2H),2.27(m,1H),1.89(m, 1H),1.59(m,4H),1.29(t, J=7.16 Hz,3H).
63p	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.62(d,2H,J=8.0), 7.56(d,2H,J=8.0), 7.45(m,2H), 6.93(d,1H,J=8.0), 6.62 (q, 1H,J=8.0), 5.54 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, J=4.0),3.99 (t, 1H, J=4.0), 3.56δ3.49 (m, 4H), 3.00(dd, 3H,J=20.0,8.0), 2.86 (d, 1H, J = 8.0),2.59-2.57 (m, 2H), 2.18 (dd, 2H, J = 12.0,8.0), 1.80(dd, 2H, J = 8.0,4.0), 1.54(m, 5),1.28(t, 4H, J = 8.0)
63q	^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 11.76 (m,1H) ,7.84 -7.86 (m,1H) ,7.70 -7.73 (m,2H),7.59 (m, 4H),7.43 -7.45 (m, 1H),6.73 -6.75 (m,1H), 6.57 -6.63 (q, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.61 (s,2H) , 4.17 -4.23 (q,2H), 3.90 -3.94 (t, 1H), 3.48 -3.51 (m, 4H), 2.86 -2.99 (m,2H), 2.07-2.12 (m, 2H), 1.74 -1.79 (m, 1H), 1.53 -1.59 (m, 4H),1.24 -1.29 (t, 3H).
63r	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD-d4): δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 7.63 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 6.58 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 5.56 (m, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 3.83 (m, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 3.21(s, 3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H),2.14 (m, 1 H), 1.86 (m, 3 H), 1.76(m, 1 H), 1.54 (m, 4 H), 1.26 (m, 3 H)
63s	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.17 (p, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.80 (m, 4H), 3.26 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 4.09 (tdd, J = 14.2, 7.9, 4.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 2H)
63t	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.91 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 1.17 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.83 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.92 (ddt, J = 18.2, 14.3, 9.1 Hz, 5H), 3.28 (s, 1H), 4.11 (dtt, J = 10.7, 7.1, 3.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.95 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.79 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 2H)
63u	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) : δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.93 (dd, J1 = 10.6 Hz, J2 = 42.0 Hz, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
63v	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.38 (dd, J1 = 7.9 Hz, J2 = 20.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J1 = 7.9 Hz, J2 = 17.0 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.34-5.84 (m, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.15-3.14 (m, 3H), 2.90 (dd, J1 = 10.2 Hz, J2 = 47.8 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

63w	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52-3.51 (m, 4H), 3.21 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (dd, J1 = 10.9 Hz, J2 = 34.9 Hz, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.62-1.61 (m, 2H), 1.56-1.55 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 6H)
63x	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.45 (s, 1H),8.03(d,1H,J=8.0), 7.83(t,1H,J=8.0), 7.79-7.69(m,2H),7.50(d,1H,J=8.0), 7.37(s,1H), 6.62 (q, 1H,J=8.0), 5.61 (s, 1H), 4.38 (t, 1H,J=8.0),4.32-4.27 (m, 2H), 3.64-3.49(m, 4H),3.16(q, 2H,J=12.0), 2.39 (dd, 1H, J = 12.0,8.0),1.98 (dd, 1H, J = 12.0,8.0), 1.70-1.62(m, 7H),1.31(dd, 5H, J = 12.0,8.0) 0.96(t, 4H,J=8.0)
63y	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.50 (s, 1 H), 8.05-8.03 (d, 1 H), 7.82 (t, 1 H), 7.76-7.70 (m, 2 H), 7.52-7.51 (d, 1 H), 7.38-7.37 (d, 1 H), 6.62-6.60 (q, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 4.20-4.19 (q, 2 H), 3.85 (t, 1 H), 3.57 (m, 4 H), 2.82 (d, 1 H), 2.77 (d, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 1.57 (m, 6 H), 1.31 (q, 2 H), 1.26 (m, 3 H), 0.84-0.81 (t, 3 H)
63z	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.09 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.28 (m, 14H), 1.54 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 6H), 1.76 (dd, J = 13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 2.15 (ddd, J = 29.1, 14.1, 8.4 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 13.8, 13.4, 6.0 Hz, 6H), 3.86 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 3H), 5.46 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.67 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 3H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H)
63aa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm: 8.16 (d,J = 8.84 Hz,1H), 8.03 (d,J =1.84 Hz, 1H),7.94-7.81(m,2H), 7.77 (d,J = 8.32 Hz,2H), 7.64(d,J = 8.24 Hz,2H), 6.96 (d,J = 8.88 Hz,1H), 6.65 (q, J = 7.08 Hz,1H), 5.56 (s,1H), 4.18 (m,2H), 4.06(s,3H), 3.82 (m, 1H), 3.53(m, 4H), 2.90 (d, J=11.0 Hz,1H), 2.76 (d, J=11.0 Hz,1H), 2.09 (m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.53 (s, 4H),1.27 (t, J = 7.12 Hz,3H)
63ab	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J1 = 2.2 Hz, J2 = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.01 (dd, J1 = 10.9 Hz, J2 = 31.0 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
63ac	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (s,1H) ,7.60 -7.67 (m,2H), 7.52 -7.56 (m,1H),7.43 -7.45 (m, 1H),7.31 -7.31 (m, 1H),7.22 -7.24 (m,1H),6.621-6.663(m, 1H),5.498(s, 1H), 4.16 -4.22 (m, 2H), 4.92-4.03 (m, 2H), 3.83 -3.87 (M, 1h), 3.46 -3.53 (m,4H), 2.90 -2.92 (d,1H), 2.76 -2.78 (d,1H), 2.59 -2.63 (m, 2H), 2.10 -2.22 (m, 3H), 1.71 -1.78 (m, 1H),1.52 -1.55 (m, 4H), 1.25 -1.28 (m, 3H)

63ad	^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm: 7.98 (s,1H) , 7.63 -7.65 (m,1H), 7.42 -7.50 (m,3H), 7.30 -7.30 (m, 1H), 7.05 -7.07 (m, 1H), 6.62-6.67 (m,1H), 5.49 (s, 1H), 4.15 -4.22 (m, 2H), 3.80 -3.98 (m, 3H), 3.46 -3.56 (m, 6h), 2.73-2.92 (m,4H), 2.73 -2.78 (d,1H), 2.07 -2.13 (d,1H), 1.73 -1.78 (m, 1H), 1.49 -1.57 (m, 4H), 1.25 -1.29 (m, 3H)
63ae	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.25, 9.35 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.25, 8.47 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.60 (br. s., 4 H) 4.24 (qd, J=7.09, 2.10 Hz, 2 H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 6.70 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.53 - 7.69 (m, 4 H) 9.23 (br. s., 1 H) 10.44 (br. s., 1 H)
63af	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.66 (d, 1 H,J=8.4 Hz), 7.50 (m, 3 H), 7.31 (d, 2 H,J=8.7 Hz), 7.24 (d, 1 H,J=7.2 Hz), 6.64 (m, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.53 (m, 4 H), 3.01(s, 3 H), 3.18 (m, 1 H), 2.90 (m, 3 H), 2.79 (m, 1 H),2.07 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.53 (m, 4 H), 1.27 (m, 3 H)
63ag	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J1 = 2.6 Hz, J2 = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.90 (dd, J1 = 10.4 Hz, J2 = 47.6 Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
63ah	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J1 = 2.6 Hz, J2 = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.90 (dd, J1 = 10.4 Hz, J2 = 47.6 Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
63ai	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.06 (d, J = 8.72 Hz,1H), 8.01 (s, 1H),7.94 (s ,2H),7.76 (d, J = 8.28 Hz, 2H),7.64 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 7.32 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 2.89 (d, J = 10.96 Hz, 1H), 2.75 (d,J = 11 Hz,1H), 2.68(s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.12 Hz, 3H)
63aj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.69 (d, J = 1.8 Hz,1H), 7.60-7.57 (d, 1H), 7.48 (dd, J1 =2.44, J2=8.6 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 7.32 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.91 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.77 (d,J = 11 Hz,1H), 2.14-2.08(m,1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.12 Hz, 3H)
63ak	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, J1= 6.12 Hz,J2= 1.96 Hz,1H),7.63 (m,2H), 7.56-7.49 (m,7H),7.39-7.35 (m,2H), 6.74 (q, J = 6.88 Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 4.18 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.89 (d, J = 11.04 Hz, 1H), 2.75 (d,J = 11 Hz,1H), 2.12-2.06 (m,1H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.12 Hz, 3H)

63al	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 8H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 8H), 1.50 (dt, J = 11.1, 5.8 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (qd, J = 7.1, 4.5 Hz, 2H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63am	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.26 (m, 7H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.90 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H)
63an	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (dt, J = 54.3, 7.1 Hz, 6H), 1.50 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (m, 5H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H)
63ao	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 11.0, 1.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.9, 11.4, 4.9 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H)
63ap	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 1.28 (m, 4H), 1.56 (dq, J = 25.2, 5.5, 4.9 Hz, 4H), 1.78 (dd, J = 13.1, 6.9 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.90 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 11.5, 5.7 Hz, 4H), 3.94 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.55 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.41 (m, 3H), 7.65 (m, 2H)
63aq	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 0.84 (m, 2H), 1.14 (s, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J =10.5 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 14.0, 5.8 Hz, 4H), 3.86 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ar	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (dt, J = 7.9, 4.7 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.85 (td, J = 9.2, 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 0.8 Hz, 11H), 5.51 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (m,5H)

63as	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.67 (m, 4H), 2.05 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 45.5 Hz, 7H), 2.66 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 4.32 (qd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63at	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 15H), 1.53 (m, 13H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 3H), 1.86 (s, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.51 (qdt, J = 18.0, 13.3, 5.9 Hz, 12H), 3.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (m, 3H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 5H), 5.51 (s, 3H), 6.68 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 7.29 (m, 6H), 7.47 (m, 19H), 7.65 (m, 5H)
63au	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.13 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.49 (m, 6H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 12.1 Hz, 7H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (tt, J = 14.1, 5.1 Hz, 5H), 3.81 (m, 1H), 4.18 (tt, J = 7.8, 3.6 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.97 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63av	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 7H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63aw	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.90 (m, 1H), 1.27 (m, 5H), 1.51 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63ax	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d): δ ppm 1.27 (m, 9H), 1.52 (dt, J = 22.3, 5.4 Hz, 4H), 1.72 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (ddd, J = 18.1, 13.9, 8.2 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 5H), 3.63 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ay	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (d, J=2.64 Hz, 4 H) 1.61 - 1.86 (m, 5 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 2.42 (d, J=1.27 Hz, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 1 H) 3.55 - 4.03 (m, 4 H) 4.25 - 4.44 (m, 2 H) 4.55 - 4.70 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.90 - 7.04 (m, 1 H) 7.61 (s, 2 H) 7.68 - 7.79 (m, 1 H) 7.88 - 8.00 (m, 1 H)
63az	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.43 - 1.60 (m, 4 H) 1.78 (dd, J=13.13, 7.42 Hz, 1 H) 2.13 (dd, J=13.08, 8.74 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.73 - 3.01 (m, 2 H) 3.39 - 3.63 (m, 4 H) 3.94 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 4.18 (qd, J=7.13, 1.78 Hz, 2 H) 5.65 (s, 1 H) 6.38 (d,J=2.39 Hz, 1 H) 6.79 (q, J=6.74 Hz, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

63ba	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J = 7.13 Hz, 3 H), 1.53 - 1.75 (m, 4 H), 2.05 (dd, J = 13.62, 8.88 Hz, 1 H), 2.49 (dd, J = 13.57, 8.74 Hz, 1 H), 3.27 (s, 2 H), 3.42 - 3.74 (m, 4 H), 3.84(s, 3 H), 4.25 - 4.40 (m, 2 H), 4.58 (t, J = 8.79 Hz, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 6.59 - 6.71 (m, 1 H), 6.92 (ddd, J = 8.22, 2.54, 0.76 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H)
63bb	^{1}H NMR (400 MHz, diclorometano-d2): δ ppm 1.29 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.47 - 1.85 (m, 4 H) 2.01 (dd, J=13.52, 8.30 Hz, 1 H) 2.30 - 2.36(m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.27 - 3.41 (m, 2 H) 3.41 - 3.67 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 4.26 (qd, J=7.17, 4.00 Hz, 2 H) 4.45 (t, J=8.49 Hz, 1 H) 4.96 (br. s, 2H) 5.49 (s, 1 H) 6.31 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.62 (q, J=6.90 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.59 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=8.81, 2.61 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.74 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=2.25 Hz, 1 H)
63bc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.67 - 1.89 (m, 4 H) 2.05 - 2.18 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H) 3.56 - 3.90 (m, 4 H) 4.35 (dd, J=7.13, 1.85 Hz, 2 H) 4.65 (s, 1 H) 5.97 (s,1 H) 6.58 - 6.72 (m, 1 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.41 (d, J=9.18 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.73 - 7.82 (m, 2 H)
63bd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 - 1.39 (m, 4 H) 1.74 (d, J=18.35 Hz, 4 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.35 (d, J=12.89 Hz, 6 H) 2.43 (s, 3 H) 2.46 - 2.57 (m, 1 H) 3.62 - 3.96 (m, 4 H) 4.34 (dd, J=7.13, 1.85 Hz, 2 H) 4.56 - 4.68 (m, 1 H) 6.44 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.50 - 6.61 (m, 1 H) 6.81 - 6.96 (m, 1 H) 7.26 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.68 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.82 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 7.98; (d, J=2.15 Hz, 1 H)
63be	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (m, 6 H) 1.59 (m, 4 H) 2.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.45 (dd, J=13.54, 8.76 Hz, 1 H) 2.72 (q, J=7.60 Hz, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.58 (m, 4 H) 4.32 (m, 2 H) 4.53 (t,J=8.76 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 7.25 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.10, 1.61 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63bf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.96 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 4 H) 1.63 (m, 6 H) 2.00 (dd, J=13.59, 8.61 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.42 (m, 1 H) 2.66 (m, 2 H) 3.21 (m, 2 H) 3.58 (m, 4 H) 4.31 (m, 2 H) 4.49 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.71(q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=1.66 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.10, 1.66 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2. 29 Hz, 1 H)
63bg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.95 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 4 H) 1.63 (m, 6 H) 2.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.45 (dd, J=13.54, 8.76 Hz, 1 H) 2.69 (m, 2 H) 3.24 (m, 2 H) 3.58 (m, 4 H) 4.32 (m, 2 H) 4.53 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.71 (m, 1 H) 7.23 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.15, 1.61 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

63bh	^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1.18-1.36 (m, 3 H) 1.43 (t, J =6.74 Hz, 3 H) 1.54-2.29 (m, 6 H) 2.39 (br. s., 3 H) 3.78 (br. s., 4 H) 4.26 (br. s., 2 H) 4.42 (d J =6.15 Hz, 2 H) 5.53 (br. s., 1 H) 6.36 (s, 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 7.48 (d, J =7.96 Hz, 1 H)7.61(br. s., 1 H) 8.16 (d, J=8.05Hz, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H)
63bi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 - 1.30 (m, 5 H) 1.37 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.45 - 1.62 (m, 4 H) 1.84 (dd, J=13.32, 7.86 Hz, 1 H) 1.95 (s, 4 H) 2.22 (dd, J=13.30, 8.86 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.88 - 3.09 (m, 2 H) 3.41 - 3.71 (m, 4 H) 4.10 (t, J=8.25 Hz, 1 H) 4.22 (qd, J=7.13, 2.00 Hz, 2 H) 4.37 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 5.66 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.54 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.27, 1.64 Hz, 1 H)
63bj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (td, J=7.13, 3.22 Hz, 6 H) 1.52 - 1.64 (m, 4 H) 1.97 (s, 1 H) 2.01 (dd, J=13.59, 8.81 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.44 (dd, J=13.62, 8.74 Hz, 1 H) 3.18 - 3.26 (m, 2 H) 3.43 - 3.68 (m, 4 H) 4.19 - 4.34 (m, 4 H) 4.53 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 6.95 (q, J=6.56 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.30Hz, 1 H) 7.68 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=8.32, 2.03 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.91 (d, J=2.39 Hz, 1 H)
63bk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.92 (t, J=7.37 Hz, 3 H) 1.32 (dq, J=14.94, 7.38 Hz, 2 H) 1.50 - 1.68 (m, 6 H) 2.06 (dd, J=13.37, 7.22 Hz, 1 H) 2.31 (dd, J=13.45, 9.25 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.69 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.06 - 3.29 (m, 2 H) 3.41 - 3.76 (m, 4 H) 4.08 (dd, J=9.20, 7.25 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.69 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63bl	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.50 - 1.73 (m, 4 H) 1.80 (quin, J=7.52 Hz, 2 H) 1.90 (dd, J=13.23, 9.22 Hz, 1 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.27 - 2.41 (m, 4 H) 2.69 (t, J=7.66 Hz, 2 H) 3.00 - 3.20 (m, 2 H) 3.69 (br. s., 4 H) 4.33 - 4.52 (m, 1 H) 6.14 (br. s., 1 H) 6.38 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 3 H) 7.76 (br. s., 1 H) 8.02 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 8.97 (d, J=5.32 Hz, 1 H) 10.42 (br. s., 1 H)
63bm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.52 - 1.70 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=6.30, 1.22 Hz, 3 H) 1.97 (dd, J=13.52, 8.44 Hz, 1 H) 2.35 - 2.41 (m, 4 H) 3.06 - 3.24 (m, 2 H) 3.42 - 3.79 (m, 4 H) 4.21 - 4.35 (m, 2 H) 4.40 (t, J=8.57 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.27 - 6.54 (m, 3 H) 6.75 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.30, 2.00 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.83 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63bn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.49 - 1.70 (m, 4 H) 2.01 (dd, J=13.59, 8.76 Hz, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.40 - 2.44 (m, 1 H) 3.24 (s, 2 H) 3.43 - 3.71 (m, 4 H) 4.22 - 4.41 (m, 2 H) 4.56 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.45 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.88 - 7.90 (m, 2 H)

63bo	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.92 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.49 - 1.76 (m, 6 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.43 (dd, J=13.57, 8.79 Hz, 1 H) 2.66 (t, J=7.52 Hz, 2 H)3.13 - 3.28 (m, 2 H) 3.43 - 3.76 (m, 4 H) 4.21 - 4.39 (m, 2 H) 4.50 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.70 (q, J=6.69 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63bp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J=7.61 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.57 - 1.71 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.93, 8.52 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.62, 8.74 Hz, 1 H) 2.72 (q, J=7.61 Hz, 2 H) 3.26 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 3.44 - 3.77 (m, 4 H) 4.23 - 4.43 (m, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.76 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.63 - 6.78 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.81 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63bq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.92 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.22 - 1.42 (m, 5 H) 1.49 - 1.75 (m, 6 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.44 (dd, J=13.57, 8.74 Hz, 1 H) 2.68 (t, J=7.61 Hz, 2 H) 3.15 - 3.29 (m, 2 H) 3.42 - 3.76 (m, 4 H) 4.23 - 4.40 (m, 2 H) 4.53 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.70 (q, J=6.69 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63br	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.53 - 1.74 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.48 (dd, J=13.62, 8.79 Hz, 1 H) 3.28 (s, 2 H) 3.44 - 3.79 (m, 4 H) 4.22 - 4.43 (m, 2 H) 4.59 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.37 (d, J=11.08 Hz, 1 H) 5.73 - 5.96 (m, 2 H) 6.39 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.68 - 6.95 (m, 2 H) 7.40 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.27, 1.98 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.87 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63bs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.11 (t, J=7.47 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.51 - 1.72 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 2.18 - 2.33 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.59, 8.81 Hz, 1 H) 3.26 (s, 2 H) 3.44 - 3.78 (m, 4 H) 4.19 - 4.43 (m, 2 H) 4.58 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.79 (s, 1 H) 6.30 - 6.53 (m, 3 H) 6.69 - 6.84 (m, 1 H) 7.33 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.30, 2.00 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.84 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63bt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 4 H) 1.79 - 1.91 (m, 1 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 3.03 (s, 2 H) 3.51 (br. s., 4 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 4.07 - 4.17 (m, 1 H) 4.20 - 4.32 (m, 2 H) 5.55 (s, 1 H) 6.65 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 1 H) 7.57 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 7.73 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
63bu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.40 - 1.61 (m, 4 H) 1.71 - 1.86 (m, 1 H) 2.07 - 2.22 (m, 1 H) 2.86 (s, 1 H) 2.94 (s, 1 H) 3.50 (d, J=4.69 Hz, 4 H) 4.00 (s, 4 H) 4.22 (dd, J=7.22, 0.98 Hz, 2 H) 5.57 (s, 1 H) 6.61 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.13 - 7.28 (m, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 2 H) 7.55 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=2.34 Hz, 2 H)

63bv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.57 - 1.83 (m, 4 H) 1.99 - 2.16 (m, 1 H) 2.56 (s, 4 H) 3.31 (s, 2 H) 3.68 (br. s., 4 H) 4.03 (s, 3 H) 4.35 (dd, J=7.03, 2.15 Hz, 2 H) 4.62 (s, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.70 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.49, 0.88 Hz, 1 H) 7.60 - 7.72 (m, 3 H) 7.73 - 7.86 (m, 3 H)
63bw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.67 - 1.90 (m, 4 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.47 - 2.61 (m, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 3.34 (br. s., 2 H) 3.56 - 3.87 (m, 4 H) 4.17 (s, 3 H) 4.35 (dd, J=7.13, 2.05 Hz, 2 H) 4.64 (s, 1 H) 5.89 - 6.04 (m, 1 H) 6.59 - 6.75 (m, 1 H) 7.45 (d, J=0.98 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 3 H)
63bx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.77 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 2.47 - 2.58 (m, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 3.57 (t, J=6.74 Hz, 6 H) 4.28 - 4.43 (m, 2 H) 4.57 - 4.69 (m, 1H) 5.80 - 5.92 (m, 1 H) 6.60 - 6.75 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.69 (d, J=8.40 Hz, 3 H) 7.74 - 7.85 (m, 2 H) 8.03 (d, J=8.00 Hz, 1 H)
63by	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.61 - 1.81 (m, 4 H) 2.00 - 2.16 (m, 1 H) 2.44 - 2.59 (m, 1 H) 3.47 - 3.80 (m, 4 H) 4.35 (dd, J=7.03, 2.54 Hz, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 5.73 (s,1 H) 6.64 - 6.83 (m, 1 H) 7.76 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.95 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 8.12 - 8.33 (m, 2 H) 8.36 - 8.47 (m, 2 H) 8.48 - 8.68 (m, 1 H) 9.39 - 9.76 (m, 1 H)
63bz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.10 - 1.20 (m, 3 H) 1.26 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.42 - 1.64 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=13.15, 7.44 Hz, 1 H) 1.94 (s, 2 H) 2.15 (dd, J=12.98, 8.69 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 2 H) 2.81 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 - 3.02 (m, 3 H) 3.40 - 3.66 (m, 4 H) 3.96 (t, J=8.18 Hz, 1 H) 4.06 (q, J=7.18 Hz, 2 H) 4.16 - 4.25 (m, 2 H) 5.69 (s, 1 H) 6.36 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.71 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.13, 1.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63ca	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.63 - 1.82 (m, 4 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 2.47 - 2.60 (m, 1 H) 3.51 - 3.83 (m, 4 H) 4.27 - 4.42 (m, 2 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 5.69 - 5.88 (m, 1 H) 6.65 - 6.85 (m, 1 H) 7.71 - 7.85 (m, 2 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.22 - 8.35 (m, 2 H) 8.36 - 8.49 (m, 1 H) 8.52 - 8.60 (m, 1 H) 8.62 - 8.72 (m, 1 H) 9.56 - 9.75 (m, 1 H)
63cb	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.18 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.24 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.37 - 1.63 (m, 4 H) 1.82 (quin, J=7.52 Hz, 2 H) 1.90 (dd, J=13.28, 9.42 Hz, 1 H) 2.19 - 2.41 (m, 6 H) 2.67 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.12 (br. s., 2 H) 3.18 - 3.74 (m, 4 H) 4.05 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 4.15 - 4.30 (m, 2 H) 4.52 (t, J=8.49 Hz, 1 H) 5.72 (br. s., 1 H) 6.01 (br. s., 2 H) 6.37 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.99 (q, J=6.87Hz, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 8.01 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 10.39 (br. s., 1 H)
63cc	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.10 - 1.20 (m, 3 H) 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.44 - 1.63 (m, 4 H) 1.82 (quin, J=7.53 Hz, 2 H) 1.91 (dd, J=13.28, 9.37 Hz, 1 H) 2.19 - 2.40 (m, 3 H) 2.60 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.40 - 3.68 (m, 4 H) 4.02 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 4.13 - 4.33 (m, 2 H) 4.53 (br. s., 1 H) 5.70 (br. s., 1 H) 6.29 (br. s, 2 H) 6.62 - 6.76 (m, 1 H)

63cd	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.15 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.24 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.39 - 1.64 (m, 4 H) 1.78 - 1.97 (m, 3 H) 2.22 - 2.39 (m, 6 H) 2.66 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.11 (br. s., 2 H) 3.38 - 3.64 (m, 4 H) 3.93 - 4.07 (m, 2 H) 4.15 - 4.31 (m, 2 H) 4.52 (br. s., 1 H) 5.73 (br. s., 1 H) 6.05 (br. s., 2 H) 6.38 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 7.00 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m,1 H) 7.59 (d, J=8.05 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 10.38 (br. s., 1 H)
63ce	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.22 - 1.30 (m, 3 H) 1.48 - 1.61 (m, 4 H) 1.82 (dd, J=13.30, 7.74 Hz, 1 H) 1.94 (s, 3 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.87 - 2.92 (m, 1 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.42 - 3.64 (m, 4 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) 7.71 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 3 H) 7.97 - 8.02 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)
63cf	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.25 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.45 - 1.66 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.18, 9.42 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.28, 8.54 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.60 (br. s., 4 H) 4.14 - 4.31 (m, 2H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.75 (br. s., 1 H) 6.56 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.47 (t, J=1.27 Hz, 1 H) 7.65 (s, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 7.89 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 2 H) 9.21 (br. s., 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)
63cg	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.57 (d, J=5.37 Hz, 4 H) 1.83 - 1.99 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.58 (br. s., 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.24 (dd, J=7.13, 2.25 Hz, 2 H) 4.43 - 4.63 (m, 1 H) 5.62 - 5.85 (m, 1 H) 6.73 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 6.96 - 7.16 (m, 3 H) 7.39 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.74, 7.61 Hz, 1 H) 7.55 - 7.69 (m, 2 H) 9.09 - 9.32 (m, 1 H) 10.26 - 10.47 (m, 1 H)
63ch	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.52 - 1.70 (m, 4 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.40 (dd, J=13.45, 8.71 Hz, 1 H) 3.09 - 3.24 (m, 2 H) 3.43 - 3.74 (m, 4 H) 4.25 - 4.35 (m, 2 H) 4.40 (t, J=8.57 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.61 (q, J=6.56 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.49, 2.25 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H) 7.97 - 8.10 (m, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H)
63ci	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.50 - 1.70 (m, 4 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.39 (dd, J=13.50, 8.76 Hz, 1 H) 3.08 - 3.23 (m, 2 H) 3.41 - 3.69 (m, 4 H) 4.24 - 4.34 (m, 2 H) 4.38 (t, J=8.54 Hz, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 6.75 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=7.66 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, J=8.21, 2.50, 0.90 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.28 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=7.88 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.47, 2.27 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.44 Hz, 1 H)
63cj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.52 - 1.70 (m, 4 H) 1.93 - 2.06 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=13.42, 8.74 Hz, 1 H) 3.10 - 3.25 (m, 5 H) 3.44 - 3.74 (m, 4 H) 4.21 - 4.37 (m, 2 H) 4.42 (t, J=8.59 Hz, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.57 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.54, 2.20 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.78 - 7.89 (m, 1 H) 8.09 (dt, J=7.85, 1.49 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=0.73 Hz, 1 H)

63ck	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.21 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.38 - 1.64 (m, 4 H) 1.88 (dd, J=13.20, 9.35 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.20, 8.47 Hz, 1 H) 3.09 (br. s., 2 H) 3.42 - 3.61 (m, 4 H) 3.95 - 4.11 (m,2 H) 4.12 - 4.28 (m, 2 H) 4.48 (br. s., 1 H) 5.71 (br. s., 1 H) 6.32 (br. s., 1 H) 6.71 (q, J=6.74 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.44 - 7.69 (m, 6 H) 8.52 (br. s., 3 H) 9.27 (br. s., 1 H) 10.62 (br. s., 1 H)
63cl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 4 H) 1.82 (br. s., 4 H) 2.03 - 2.21 (m, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.56 - 3.92 (m, 4 H) 4.27 - 4.43 (m, 2 H) 4.59 - 4.70 (m, 1 H) 6.65 - 6.82 (m, 1 H) 7.81 (d, J=8.00 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 8.05 - 8.14 (m, 1 H) 8.29 - 8.40 (m, 1 H) 8.46 - 8.55 (m, 1 H) 8.63 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 9.21 (s, 2 H)
63cm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=6.93 Hz, 5 H) 1.83 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.22 (m, 1 H) 2.47 - 2.65 (m, 1 H) 3.36 (br. s., 2 H) 4.35 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 4.57 - 4.71 (m, 1 H) 6.64 - 6.85 (m, 1 H) 7.84 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 8.03 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 8.08 - 8.18 (m, 1 H) 8.27 - 8.41 (m, 1 H) 8.50 (br. s., 2 H) 9.26 (br. s., 2 H)
63cn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 - 1.45 (m, 10 H) 1.75 (d, J=18.55 Hz, 4 H) 2.01 - 2.18 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.47 - 2.62 (m, 1 H) 3.86 (br. s., 3 H) 4.34 (d, J=5.86 Hz, 2 H) 4.54 - 4.75 (m, 2 H) 6.44 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=5.66 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.57 - 7.71 (m, 3 H) 7.72 - 7.87 (m, 2 H) 7.98 (d, J=1.76 Hz, 1 H)
63co	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.64 - 1.91 (m, 4 H) 2.03 - 2.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.56 - 3.95 (m, 4 H) 4.25 - 4.44 (m, 2 H) 4.57 - 4.71 (m, 1 H) 6.57- 6.84 (m, 1 H) 7.70 - 7.85 (m, 2 H) 7.90 - 8.07 (m, 2 H) 8.23 (s, 2 H) 8.33 - 8.47 (m, 1 H) 8.86 - 9.05 (m, 2 H)
63cp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.18 - 1.31 (m, 3 H) 1.44 - 1.60 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=13.28, 7.61 Hz, 1 H) 1.93 (s, 2 H) 1.98 (s, 3 H)2.14 (dd, J=13.18, 8.79 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 3.40 - 3.64 (m, 4 H) 3.97 (t, J=8.15 Hz, 1 H) 4.19 (qd,J=7.13, 1.81 Hz, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.76 (q, J=6.56 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.30 Hz , 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 - 7.81 (m, 2 H) 7.95 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
63cq	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.10 - 1.20 (m, 3 H) 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.44 - 1.63 (m, 4 H) 1H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 3 H) 1.52 (dt, J=10.53, 5.35 Hz, 4 H) 1.79 (dd, J=13.15, 7.44 Hz, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.93 (s, 2 H) 2.14 (dd, J=13.13, 8.79 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.78 - 2.88 (m, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 3.40 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 3.44 - 3.66 (m, 4 H) 3.95 (t, J=8.13 Hz, 1 H) 4.12 - 4.25 (m, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.40 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (q, J=6.74 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.58 - 7.64 (m, 3 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 7.95 (d, J=2.29 Hz, 1 H)

63cr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.47 - 1.58 (m, 4 H) 1.79 (dd, J=13.20, 7.44 Hz, 1 H) 1.93 (s, 2 H) 2.15 (dd, J=13.23, 8.74 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.81 - 2.87 (m, 1 H) 2.92 - 2.98 (m, 1 H) 3.44 - 3.63 (m, 4 H) 3.97 (dd, J=8.52, 7.83 Hz, 1 H) 4.14 - 4.24 (m, 2 H) 5.75 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.84 (q, J=6.69 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.30, 4.34 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.85 - 7.99 (m, 3 H)8.00 - 8.07 (m, 2 H) 8.30 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.37 - 8.42 (m, 1 H) 8.88 (dd, J=4.30, 1.66 Hz, 1 H)
63cs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.34 (d, J=6.05 Hz, 6 H) 1.60 (br. s., 4 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.04 - 3.18 (m, 1 H) 3.26 (d, J=11.71 Hz, 1 H) 3.41 - 3.78 (m, 4 H) 4.02 - 4.17 (m, 1 H) 4.66 (s, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.69 - 6.86 (m, 1 H) 6.99 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.50 - 7.66 (m, 3 H) 7.67 - 7.82 (m, 2 H) 7.97 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63ct	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.58 - 1.78 (m, 4 H) 2.02 - 2.16 (m, 1 H) 2.43 - 2.60 (m, 1 H) 3.30 (s, 2 H) 3.46 - 3.78 (m, 4 H) 4.27 - 4.41 (m, 2 H) 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 5.61 - 5.77 (m, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 1 H) 6.59 - 6.70 (m, 1 H) 7.25 - 7.39 (m, 2 H) 7.62 (s, 4 H) 7.72 (s, 2 H)
63cu	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.44 - 1.64 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.28, 9.27 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.28, 8.49 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.44 - 3.66 (m, 4 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 4.30 - 4.43 (m, 2 H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.75 (br. s., 1 H) 6.43 (br. s., 1 H) 6.59 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 2 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 8.08 (dt, J=6.77, 1.96 Hz, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 9.22 (br. s., 1 H) 10.41 (br. s, 1 H)
63cv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.34 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.69 - 1.88 (m, 4 H) 2.11 (dd, J=13.64, 8.96 Hz, 1 H) 2.55 (dd, J=13.62, 8.69 Hz, 1 H) 3.34 (s, 2 H) 3.52 - 3.80 (m, 4 H) 4.35 (qd, J=7.13, 1.93 Hz, 2 H) 4.63 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 6.55 - 6.67 (m, 1 H) 7.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.52, 2.22 Hz, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 7.71 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.17 (dt, J=7.74, 1.43 Hz, 1 H) 8.35 (br. s., 1 H)
63cw	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.44 - 1.69 (m, 4 H) 1.91 (dd, J=13.28, 9.18 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.15, 8.61 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 4 H) 4.37 - 4.53 (m, 1 H) 5.87 (br. s., 1 H) 6.62 (q, J=6.78 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=1.22 Hz, 1 H) 7.65 (s, 2 H) 7.70 (d, J=4.78 Hz, 2 H) 7.99 - 8.12 (m, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.96 (d, J=5.03 Hz, 1 H) 10.25 (br. s., 1 H)
63cx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.55 - 1.74 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=13.57, 8.79 Hz, 1 H) 2.48 (dd, J=13.54, 8.76 Hz, 1 H) 3.26 (s, 2 H) 3.44 - 3.73 (m, 4 H) 4.25 - 4.41 (m, 2 H) 4.56 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.80 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.52, 2.22 Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 7.67 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H)

63cy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.53 - 1.74 (m, 4 H) 2.05 (dd, J=13.57, 8.79 Hz, 1 H) 2.48 (dd, J=13.54, 8.76 Hz, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.27 (d, J=1.22 Hz, 2 H) 3.42 - 3.79 (m, 4 H) 4.22 - 4.42 (m, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 6.61 (q, J=6.72 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.54, 2.25 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.86 Hz, 2 H) 8.08 - 8.20 (m, 2 H)
63cz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 1.99 - 2.07 (m, 1 H) 2.46 (dd, J=13.57, 8.74 Hz, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 - 3.72 (m, 4 H) 4.26 - 4.39 (m, 2 H) 4.51 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 7.34 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.52, 2.22 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.00 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=8.49 Hz, 1 H) 8.02 - 8.14 (m, 2 H)
63da	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.99 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.62 - 1.78 (m, 4 H) 2.07 (dd, J=13.64, 8.86 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.50 (dd, J=13.67, 8.79 Hz, 1 H) 3.29 - 3.31 (m, 2 H) 3.55 - 3.84 (m, 4 H) 3.84 - 4.06 (m, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 2 H) 4.60 (t, J=8.81 Hz, 1 H) 6.23 - 6.36 (m, 1 H) 6.43 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.40 (dd, J=7.66, 0.93 Hz, 1 H) 7.48- 7.59 (m, 4 H) 7.60 - 7.69 (m, 1 H) 7.86 (dd, J=7.79, 1.24 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63db	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.40 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.52 - 1.67 (m, 4 H) 2.00 (dd, J=13.59, 8.81 Hz, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.44 (dd, J=13.64, 8.76 Hz, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 2 H) 3.41 - 3.73 (m, 4 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 4.40 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 4.54 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.92 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.74 Hz, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 2 H) 7.88 - 7.97 (m, 2 H) 8.03 (dt, J=7.79, 1.33 Hz, 1 H) 8.21 (t, J=1.61 Hz, 1 H)
63dc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.41 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 4 H) 2.03 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.57, 8.79 Hz, 1 H) 3.26 (s, 2 H) 3.46 - 3.75 (m, 4 H) 4.32 (qd, J=7.15, 2.37 Hz, 2 H) 4.40 (q, J=7.14 Hz, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.89 - 7.03 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H)
63dd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.50 - 1.71 (m, 4 H) 2.00 (dd, J=13.54, 8.61 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.42 (dd, J=13.59, 8.81 Hz, 1 H) 3.12 - 3.28 (m, 2 H) 3.42 - 3.77 (m, 6 H) 4.21 - 4.39 (m, 2 H) 4.48 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 5.72 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.77 (q, J=6.54 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.20, 1.56 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8.15 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=4.37, 2.37 Hz, 1 H)
63de	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.22 - 1.29 (m, 3 H) 1.51 (dt, J=11.74, 5.65 Hz, 4 H) 1.75 (dd, J=12.98, 7.32 Hz, 1 H) 1.90 (s, 4 H) 2.09 (dd, J=13.13, 8.74 Hz, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.73 - 2.93 (m,2 H) 3.43 - 3.63 (m, 4 H) 3.85 (dd, J=8.71, 7.39 Hz, 1 H) 4.10 (s, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 2 H) 5.70 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.78 (q, J=6.88 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.72 - 7.84 (m, 4 H) 7.97 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

63df	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (dt, J=10.30, 7.13 Hz, 6 H) 1.50 - 1.69 (m, 4 H) 2.01 (dd, J=13.57, 8.74 Hz, 1 H) 2.40 - 2.45 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H) 3.22 (d, J=2.00 Hz, 2 H) 3.44 - 3.74 (m,4 H) 4.21 - 4.36 (m, 4 H) 4.52 (t, J=8.74 Hz, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 6.92 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 7.72 - 7.80 (m, 2 H) 7.83 (dd, J=8.27, 2.17 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=6.39, 1.85 Hz, 2 H)
63dg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 - 1.39 (m, 6 H) 1.52 - 1.63 (m, 4 H) 1.94 (dd, J=13.50, 8.32 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=13.40, 8.76 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 3.44 - 3.69 (m, 4 H)4.21 - 4.31 (m, 4 H) 4.34 (t, J=8.54 Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 6.92 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 5 H) 7.82 (dd, J=8.30,2.15 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.27 Hz, 1 H)
63dh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.18 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.54 - 1.68 (m, 4 H) 2.03 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 (dd, J=13.59, 8.76 Hz, 1 H) 2.68 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 3.01 (t, J=7.49 Hz, 2 H) 3.25 (s, 2 H) 3.45 - 3.75 (m, 4 H) 4.10 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 4.25 - 4.40 (m, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.82 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.88 (q, J=6.70 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 2 H) 7.50 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.88 - 7.94 (m, 2 H)
63di	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.53 - 1.72 (m, 4 H) 2.03 (dd, J=13.62, 8.83 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.47 (dd, J=13.59, 8.76 Hz, 1 H) 2.67 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.92 - 3.03 (m, 2 H) 3.25 (s, 2 H) 3.45 - 3.80 (m, 4 H) 4.11 (q, J=7.13 Hz, 2 H) 4.32 (qd, J=7.13, 2.32 Hz, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.84 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.87 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.78 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=2.24 Hz, 2 H)
63dj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 1.42 - 1.60 (m, 4 H) 1.68 - 1.83 (m, 1 H) 1.99 - 2.15 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.75 (d, J=10.93 Hz, 1 H) 2.89 (d, J=10.93 Hz, 1 H) 3.55 (d, J=5.86 Hz, 4 H) 3.82 (s, 1 H) 4.20 (dd, J=7.13, 1.27 Hz, 2 H) 5.74 (s, 1 H) 6.44 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=6.64 Hz, 1 H) 7.04 - 7.24 (m, 1 H) 7.39 - 7.53 (m, 3 H) 7.67 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 1 H) 8.01 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
63dk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.42 - 1.63 (m, 4 H) 1.69 - 1.82 (m, 1 H) 2.01 - 2.16 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.77 (s, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 3.57 (d, J=5.86 Hz, 4 H) 3.76 - 3.89 (m, 1 H) 4.19 (dd, J=7.22, 1.37 Hz, 2 H) 5.78 (s, 1 H) 6.46 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 6.78 - 6.96 (m, 1 H) 7.53 - 7.65 (m, 1 H) 7.79 - 7.98 (m, 3 H) 8.06 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.14 (s, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.40 - 8.52 (m, 1 H) 8.80 - 8.96 (m, 1 H)

63dl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.51 - 1.68 (m, 4 H) 1.96 - 2.06 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.43 (dd, J=13.54, 8.81 Hz, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 2 H) 3.43 - 3.72 (m, 4 H) 4.26 - 4.36 (m, 2 H) 4.39 - 4.45 (m, 1 H) 4.49 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 4.90 (t, J=8.44 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=2.83 Hz, 1 H) 5.87 (td, J=7.86, 1.66 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 1 H) 7.52 (t, J=1.85 Hz, 1 H) 7.58 (dt, J=8.20, 2.17 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.27, 1.54 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=3.44, 2.61 Hz, 1 H)
63dm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.43 - 1.62 (m, 4 H) 1.70 - 1.83 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.79 (s, 1 H) 2.90 (s, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.54 (br. s., 4 H) 3.65 (t, J=6.74 Hz, 2 H) 3.80 - 3.96 (m, 1 H) 4.21 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 5.57 (s, 1 H) 6.60 - 6.76 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 - 7.67 (m, 3 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 8.01 (d, J=8.20 Hz, 1 H)
63dn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.55 (dt, J=11.03, 5.37 Hz, 4 H) 1.89 (dd, J=13.32, 8.10 Hz, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.28 (dd, J=13.40, 8.86 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.97 - 3.11 (m, 2 H) 3.41 - 3.68 (m, 4 H) 4.18 - 4.30 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 5.69 (s, 1 H) 6.37 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.73 (q, J=6.30 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.13, 1.59 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=2.25 Hz, 1 H)
63do	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.55 - 1.68 (m, 4 H) 1.97 (s, 1 H) 2.02 (dd, J=13.59, 8.96 Hz, 1 H) 2.12 (ddt, J=13.30, 7.49, 5.74, 5.74 Hz, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 2.46 (dd, J=13.57, 8.64 Hz, 1 H) 2.65 - 2.77 (m, 1 H) 2.91 (dt, J=13.74, 7.04 Hz, 1 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 3.24 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 3.45 - 3.76 (m, 6 H) 3.81 (dd, J=8.52, 5.88 Hz, 1 H) 4.25 - 4.45 (m, 4 H) 4.55 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.82 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 4 H) 7.90 - 8.01 (m, 3 H)
63dp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.54 - 1.75 (m, 4 H) 2.02 (dd, J=13.57, 8.69 Hz, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.45 (dd, J=13.54, 8.76 Hz, 1 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.42 - 3.79 (m, 4 H) 4.32 (qd, J=7.13, 2.54 Hz, 2 H) 4.51 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 6.63 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.86 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=7.76, 1.76 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.48 (d, J=1.81 Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 8.07 (dt, J=7.03, 1.93 Hz, 1 H) 8.47 (br. s., 1 H)
63dq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.53 - 1.73 (m, 4 H) 1.93 - 2.08 (m, 1 H) 2.41 (dd, J=13.45, 8.71 Hz, 1 H) 3.11 - 3.23 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.46 - 3.79 (m, 4 H) 4.30 (qd, J=7.12, 2.46 Hz, 2 H) 4.43 (t, J=8.59 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 6.67 (q, J=6.64 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.32, 4.32 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.78 - 7.97 (m, 4 H) 8.07 δ 8.12 (m, 3 H) 8.23 (s, 1 H), 8.42 (dd, J=8.44, 1.61 Hz, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 8.85 (dd, J=4.32, 1.68 Hz, 1 H)

63dr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.51 - 1.71 (m, 4 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.46 (dd, J=13.62, 8.74 Hz, 1 H) 3.25 (d, J=1.07 Hz, 2 H) 3.43 - 3.77 (m, 4 H) 4.32 (qd, J=7.13, 2.32 Hz, 2 H) 4.57 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 5.85 (s, 1 H) 6.42 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 6.88 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.34 - 7.54 (m, 4 H) 7.79 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.25 Hz, 2 H)
63ds	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.55 - 1.77 (m, 4 H) 2.04 (dd, J=9.32, 4.30 Hz, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.48 (dd, J=13.62, 8.79 Hz, 1 H) 3.28 (s, 2 H) 3.50 - 3.87 (m, 4 H) 4.19 - 4.42 (m, 2 H) 4.59 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 6.14 (br. s., 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 6.91 (q, J=6.41 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=7.76, 2.05 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.81 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=8.27, 2.12 Hz, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H)
63dt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.52 - 1.71 (m, 4 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.45 (dd, J=13.62, 8.79 Hz, 1 H) 3.24 (d, J=1.61 Hz, 2 H) 3.42 - 3.73 (m, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 4.24 - 4.40 (m, 2 H) 4.54 (t, J=8.76 Hz, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.43 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.95 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.85 (dd, J=8.30, 2.20 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 8.07 - 8.16 (m, 2 H)
63du	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.46 - 1.67 (m, 4 H) 1.90 (dd, J=13.35, 8.22 Hz, 1 H) 2.30 (dd, J=13.35, 8.71 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.93 - 3.16 (m, 2 H) 3.38 - 3.74 (m, 4 H) 4.16 - 4.36 (m, 3 H) 5.77 (s, 1 H) 6.41 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.91 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.40 Hz, 2 H) 7.82 (dd, J=8.30, 2.15 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.07 (d, J=8.30 Hz, 2 H)
63dv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (s, 4 H) 1.60 - 1.76 (m, 3 H) 2.02 - 2.13 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.46 - 2.56 (m, 1 H) 3.30 (s, 2 H) 3.53 - 3.83 (m, 4 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 4.56 - 4.66 (m, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 6.01 - 6.11 (m, 1 H) 6.44 - 6.50 (m, 1 H) 6.89 - 6.98 (m, 1 H) 7.80 - 7.84 (m, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 5 H) 8.03 - 8.08 (m, 1 H)
63dw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH -d4): δ ppm 1.28 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.55 (br. s., 4 H) 1.70 - 1.83 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.70 - 2.82 (m, 1 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 3.41 - 3.59 (m, 4 H) 3.79 - 3.94 (m, 1 H) 4.09 - 4.30 (m, 2 H) 5.59 (s, 1 H) 6.60 - 6.77 (m, 1 H) 7.71 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 8.03 - 8.15 (m, 1 H) 8.34 (s, 2 H) 9.26 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H)
63dx	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*): δ ppm 1.27 (m, 7H), 1.55 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.47 (dt, J = 11.6, 5.7 Hz, 4H), 3.98 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.24 (s, 1H)

63dy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 8H), 1.51 (dt, J = 10.8, 5.6 Hz, 8H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 22.5, 6.4 Hz, 8H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 7.35 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.73 (m, 8H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H)
63dz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 23.8, 7.6, 6.5 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.71 (m, 5H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63ea	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3 H) 1.42 - 1.69 (m, 4 H) 1.92 (dd, J=13.25, 9.35 Hz, 1 H) 2.35 (dd, J=13.25, 8.47 Hz, 1 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.60 (br. s., 4 H) 4.24 (qd, J=7.09, 2.10 Hz, 2 H) 4.54 (br. s., 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 6.70 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.10 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.53 - 7.69 (m, 4 H) 9.23 (br. s., 1 H) 10.44 (br. s., 1 H)
63eb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.49 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.76 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 2.2 Hz, 2H)
63ec	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.51 (dt, J = 10.1, 5.3 Hz, 4H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.91 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (ddt, J = 16.6, 10.3, 8.6 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 2H)
63ed	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 6H), 1.50 (dt, J = 10.4, 5.4 Hz, 5H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.60 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 2.6 Hz, 2H)
63ee	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (q, J = 8.3, 7.1 Hz, 6H), 1.49 (m, 4H), 1.72 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 2H)

63ef	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.54 (tt, J = 7.3, 4.4 Hz, 4H), 1.80 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.52 (ddt, J = 28.3, 12.4, 8.0 Hz, 4H), 3.97 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.68 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (m, 1H)
63eg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 11.2, 5.5 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 5H), 3.86 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (m, 3H), 9.06 (s, 2H), 9.17 (s, 1H)
63eh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.52 (dq, J = 12.0, 8.6, 7.2 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 2H)
63ei	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.1, 1.7 Hz, 6H), 1.41 (td, J = 7.0, 1.8 Hz, 3H), 1.52 (qd, J = 7.2, 4.7, 3.6 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.51 (dq, J = 18.9, 6.1 Hz, 4H), 3.84 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 5.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
63ej	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 4H), 1.50 (dt, J = 22.1, 6.5 Hz, 7H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.49 (dq, J = 25.8, 7.5, 6.6 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ek	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (dq, J = 26.1, 7.5, 6.6 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.59 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63el	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 2H), 1.31 (m, 15H), 1.52 (dt, J = 7.9, 4.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (ddt, J = 17.6, 11.8, 6.7 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

63em	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 6H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.47 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)
63en	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.59 (dt, J = 11.5, 5.7 Hz, 8H), 1.95 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.56 (m, 8H), 3.75 (s, 1H), 4.28 (m, 6H), 5.55 (s, 1H), 6.52 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 7.66 (m, 8H)
63eo	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.0, 0.7 Hz, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.51 (dtd, J = 19.2, 13.4, 7.5 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.71 (m, 1H)
63ep	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.65 (m, 5H), 2.06 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.57 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 4.32 (qd, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63eq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (m, 10H), 1.52 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 4.70 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.73 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63er	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (m, 1H)
63es	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm: 1.19 (s, 2H), 1.34 (m, 11H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.73 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

63et	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.30 (m, 11H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 5H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.71 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H)
63eu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (m, 4H), 1.60 (tt, J = 9.2, 4.2 Hz, 4H), 1.97 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 3.14 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.31 (m, 3H), 4.87 (d, J = 1.7 Hz, 18H), 5.54 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (m, 3H)
63ev	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.78 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dq, J = 13.2, 6.0 Hz, 4H), 3.89 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ew	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.27 (m, 5H), 1.53 (dt, J = 7.7, 4.7 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (dq, J = 27.7, 7.7, 6.6 Hz, 4H), 3.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ex	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 23.2, 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H)
63ey	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (ddd, J = 11.9, 6.5, 4.3 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 26.9, 7.7, 6.7 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.10 (tt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ez	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 0.88 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 1.28 (m, 6H), 1.56 (m, 3H), 1.75 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.66 (m, 2H)

63fa	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 0.89 (dd, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.35 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 13H), 5.44 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.30 (m, 11H), 1.59 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 9H), 1.94 (dd, J = 13.4, 8.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 15H), 2.80 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 3.55 (tdd, J = 24.1, 17.0, 12.0 Hz, 9H), 4.28 (m, 6H), 5.51 (s, 2H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 4H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H)
63fd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.08 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 0.90 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.50 (dt, J = 33.9, 6.4 Hz, 7H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (dq, J = 24.8, 7.5, 6.5 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (ttd, J = 7.1, 4.5, 2.1 Hz, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fe	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.2, 1.1 Hz, 4H), 1.52 (dt, J = 11.8, 5.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ff	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H)
63fg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (m, 6H), 1.53 (dt, J = 7.9, 4.6 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dp, J = 25.1, 5.9 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 13H), 5.49 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

63fh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.53 (dp, J = 7.3, 3.6, 2.9 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (dtt, J = 18.9, 13.4, 7.4 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.58 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.67 (m, 2H)
63fj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.87 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 19.3, 6.9, 5.5 Hz, 12H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 7H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.53 (dt, J = 8.3, 4.9 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 4.87 (s, 7H), 5.52 (s, 1H), 6.40 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H)
63fl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 6H), 1.54 (m, 7H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 2.1 Hz, 5H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 19.4, 6.4 Hz, 7H), 3.88 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 2H), 4.19 (dddd, J = 8.7, 7.1, 5.6, 1.7 Hz, 3H), 5.49 (q, J = 2.5, 1.9 Hz, 2H), 6.65 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 7.22 (m, 6H), 7.43 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
63fm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.30 (m, 5H), 1.61 (m, 4H), 1.96 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 3.13 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 4.30 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.55 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H)

63fo	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.53 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.67 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H)
63fp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.31 (m, 10H), 1.54 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.69 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm0.88 (m, 1H), 1.37 (m, 22H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.78 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.49 (m, 8H), 3.88 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 4.12 (m, 8H), 5.49 (s, 2H), 6.79 (m, 7H), 7.03 (s, 2H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
63fr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm1.32 (m, 15H), 1.52 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63fs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.86 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 4.86 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 6.57 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.92 (s, 1H)
63ft	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (q, J = 7.7, 5.2 Hz, 4H), 1.74 (ddd, J = 13.3, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 11.4, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.13 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

63fu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.50 (dt, J = 9.9, 5.2 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.29 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63fv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63fw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (m, 7H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.80 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63fx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (m, 4H), 4.87 (s, 13H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 7.6, 7.0 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63fy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 3H), 1.50 (dt, J = 10.5, 5.8 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (tt, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63fz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 3H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 25.8, 8.1, 6.9 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 7.98 (m, 3H)
63ga	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

63gb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.31 (m, 12H), 1.51 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (ddd, J = 13.1, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 11.9, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.84 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.37 (d, J = 16.9 Hz, 9H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 22.1, 6.0 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (q, J = 7.1, 6.4 Hz, 4H), 1.50 (dt, J = 10.3, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 22.1, 6.1 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 9H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63ge	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.26 (m, 5H), 1.50 (dt, J = 10.5, 5.4 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.08 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.51 (dt, J = 10.5, 5.5 Hz, 5H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 23.0, 6.0 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.50 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

63gh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 10.4, 5.5 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.52 (ddq, J = 25.3, 13.2, 7.1, 5.7 Hz, 4H), 3.86 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63gi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 4H), 1.53 (dt, J = 10.2, 5.5 Hz, 4H), 1.82 (dd, J = 13.2, 7.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 4.02 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.22 (qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.35 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (ddt, J = 7.9, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (m, 3H), 1.65 (dt, J = 12.8, 6.2 Hz, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.31 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.00 (m, 3H)
63gk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.64 (q, J = 10.3, 8.1 Hz, 4H), 2.04 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.32 (qd, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.76 (q, J = 1.5, 1.0 Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.04 (m, 2H)
63gl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.3, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (ddt, J = 8.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 2H), 7.74 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 34.9 Hz, 12H), 1.51 (dt, J = 10.4, 5.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.39 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63gn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.50 (dt, J = 10.8, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 11.8 Hz, 6H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 24.2, 7.6, 6.3 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

63go	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.50 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 8H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 9.3 Hz, 16H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.52 (m, 8H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.79 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.74 (m, 4H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 2H)
63gp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (q, J = 7.1, 5.7 Hz, 7H), 1.51 (dt, J = 10.7, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (td, J = 15.3, 14.1, 7.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 22.2, 6.1 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (m, 1H), 1.26 (dq, J = 10.3, 5.8, 3.2 Hz, 6H), 1.46 (m, 7H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63gr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (t, J = 8.0 Hz, 5H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.25 (p, J = 1.7 Hz, 1H), 3.53 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.80 (m, 3H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 10H), 1.50 (dt, J = 10.3, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.52 (m, 5H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 15.9, 2.3 Hz, 2H)

63gu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.1, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 22.4, 6.0 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.97 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63gv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.08 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 10.7, 5.5 Hz, 5H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.53 (dt, J = 22.3, 6.1 Hz, 5H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.87 (m, 4H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H)
63gw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 10.3, 5.5 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 23.4, 6.0 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 2H)
63gx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (m, 10H), 1.50 (dt, J = 10.2, 5.5 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 4.65 (h, J = 5.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63gy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.46 (m, 7H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 24.9, 7.0, 6.0 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (ttd, J = 7.0, 5.2, 2.5 Hz, 4H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63gz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (m, 9H), 1.51 (dt, J = 10.4, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.66 (h, J = 6.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

63ha	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 - 1.40 (m, 3 H), 1.55 - 1.76 (m, 4 H), 2.06 (br. s., 1 H), 2.35 - 2.54 (m, 4 H), 3.29 (s, 2 H) 3.50- 3.78 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.34 (dd, *J*=7.03, 2.34 Hz, 2 H), 4.60 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.44 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=6.44 Hz, 1 H), 7.03 (d,J=8.79 Hz, 2 H), 7.50 - 7.68 (m, 3 H), 7.70 - 7.82 (m, 2 H), 7.97 (d, J=2.15 Hz, 1 H)
63hb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.34 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.43 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.63 - 1.82 (m, 4 H), 2.01 - 2.14 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H) 2.46 - 2.57 (m, 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.59 - 3.93 (m, 4 H), 4.11 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 4.26 - 4.41 (m, 2 H), 4.56 - 4.68 (m, 1 H), 6.44 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 6.76 - 6.93 (m, 1 H), 7.04 (d, J=8.79 Hz, 2 H), 7.66 (dd, J=5.17, 3.61 Hz, 3 H), 7.72 - 7.85 (m, 2 H), 7.93 - 8.02 (m, 1 H)
63hc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.88 (s, 7H), 5.72 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63hd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.54 (dt, J = 8.1, 4.7 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (dq, J = 16.3, 6.7, 6.2 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H)
63he	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.8, 5.6 Hz, 5H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dt, J = 21.9, 6.3 Hz, 5H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 15H), 5.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.66 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63hf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.08 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.6 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 7H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 29.5, 7.4, 6.4 Hz, 5H), 3.89 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

63hg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 6H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63hh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.93 (m, 2H), 1.36 (m, 11H), 1.69 (td, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63hi	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.75 (m, 2H), 1.01 (dq, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63hj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.49 (ddd, J = 12.1, 7.6, 4.8 Hz, 4H), 1.72 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.80 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.67 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63hk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 27.4, 7.7, 6.5 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 6.79 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)
63hl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 7.8, 4.8 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 6H), 3.49 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.69 (m, 3H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H)
63hm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.45 (dt, J = 9.4, 5.7 Hz, 4H), 1.70 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.68 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 4H)

63hn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 4H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H)
63ho	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H), 1.53 (dt, J = 13.2, 6.2 Hz, 4H), 1.74 (dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 10.9, 7.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (td, J = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H)
63hp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.0, 5.2 Hz, 4H), 1.80 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 4.01 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (m, 4H), 8.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H)
63hq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.14 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 12.2, 5.6 Hz, 4H), 3.85 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H)
63hr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (dq, J = 17.7, 6.1 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.48 (ddd, J = 25.4, 8.2, 3.7 Hz, 3H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63hs	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (dq, J = 25.8, 7.7, 6.9 Hz, 4H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 6H)
63ht	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.56 (dt, J = 11.3, 5.3 Hz, 4H), 1.86 (dd, J = 13.3, 7.9 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 4.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24 (qd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

63hu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.24 (m, 3H), 1.49 (dt, J = 10.2, 5.7 Hz, 4H), 1.72 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.79 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.84 (m, 7H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H)
63hv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 5H), 2.11 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 7.9, 4.0 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (dq, J = 24.8, 7.6, 6.8 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.76 (h, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63hw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 8.9, 5.7 Hz, 4H), 1.81 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.88 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 4.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 1.1 Hz, 5H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.62 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63hx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (m, 9H), 1.55 (dt, J = 10.7, 5.8 Hz, 4H), 1.87 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.22 (m, 3H), 4.63 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
63hy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (m, 7H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.80 (m, 3H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.70 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63hz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.33 (t, J = 6.3 Hz, 9H), 1.68 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 13.6, 8.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.56 (m, 5H), 4.32 (qd, J = 7.2, 2.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.53 (m, 9H), 7.66 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
63ia	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 9.7, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (dq, J = 23.9, 7.7, 6.6 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.68 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.81 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H)

63ib	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.50 (dt, J = 10.7, 5.6 Hz, 4H), 1.79 (m, 3H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.55 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.17 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63ic	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (m, 6H), 1.76 (m, 3H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (qd, J = 13.9, 7.7 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.14 (m, 4H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63id	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.08 (m, 2H)
63ie	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.72 (ddd, J = 23.9, 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.94 (m, 4H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (m, 9H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.93 (s, 1H)
63if	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (td, J = 7.1, 0.8 Hz, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.76 (m, 9H), 1.97 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.51 (dq, J = 19.6, 6.3 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 6.71 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ig	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.89 (dd, J = 6.7, 0.7 Hz, 1H), 1.27 (td, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H), 1.53 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (dq, J = 3.5, 1.8 Hz, 5H), 3.54 (m, 10H), 3.82 (m, 5H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.70 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.79 (s, 1H)
63ih	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.39 (m, 12H), 1.84 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.98 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 (ddq, J = 27.6, 15.0, 7.8, 7.4 Hz, 6H), 3.89 (s, 1H), 4.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (qd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 1.4 Hz, 11H), 5.55 (s, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)

63ii	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (td, J = 7.4, 5.4 Hz, 7H), 1.52 (dt, J = 7.6, 4.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ij	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.03 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.46 (tt, J = 16.4, 7.0 Hz, 2H), 3.62 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.62 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63ik	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (td, J = 7.2, 0.6 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.0, 5.7 Hz, 4H), 1.77 (ddd, J = 27.5, 13.6, 7.1 Hz, 3H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (p, J = 1.6 Hz, 5H), 3.51 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.56 (m, 6H)
63il	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.46 (m, 8H), 1.73 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 17.6, 11.2 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.99 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (m, 3H), 8.80 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H)
63im	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.53 (td, J = 7.3, 6.9, 4.5 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 6H), 3.83 (m, 3H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.71 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)
63in	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 14.8, 8.9 Hz, 5H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 8.04 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H)
63io	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.53 (dt, J = 10.1, 5.5 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (m, 6H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.65 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (m, 4H)

63ip	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.1, 1.0 Hz, 7H), 1.53 (m, 8H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.53 (m, 9H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 4H), 5.55 (s, 2H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.72 (m, 8H), 7.95 (m, 4H)
63iq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 6H), 1.54 (m, 4H), 1.78 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 2.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.52 (ddt, J = 19.7, 11.9, 6.0 Hz, 4H), 3.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.8, 6.4, 4.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.75 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.72 (m, 2H)
63ir	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.76 (ddd, J = 25.2, 13.5, 7.1 Hz, 3H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.47 (dq, J = 26.7, 7.9, 6.9 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.55 (m, 9H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
63is	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.3, 8.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 4.00 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
63it	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (dt, J = 10.5, 5.6 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.67 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.02 (m, 2H)
63iu	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (dt, J = 10.8, 5.6 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (m, 3H)
63iv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.49 (dt, J = 10.7, 5.7 Hz, 4H), 1.78 (m, 3H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

63ix	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.51 (dt, J = 10.8, 5.7 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.0, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 3.56 (s, 6H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63iy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.53 (dt, J = 9.7, 5.4 Hz, 8H), 1.74 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 19.4 Hz, 7H), 3.36 (s, 1H), 3.53 (m, 8H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 4H), 4.97 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.71 (m, 7H), 7.89 (m, 4H)
63iz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.6, 5.5 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (qq, J = 14.0, 7.5, 6.5 Hz, 4H), 3.88 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.99 (m, 3H)
63ja	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 7H), 1.53 (dt, J = 9.9, 5.5 Hz, 8H), 1.77 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.52 (ddt, J = 17.5, 11.5, 5.2 Hz, 8H), 3.90 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H), 4.20 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.79 (m, 4H), 7.96 (m, 4H)
63jb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.53 (dt, J = 9.6, 5.3 Hz, 5H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.61 (m, 7H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (m, 8H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 5H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (m, 4H), 7.91 (m, 2H)
63jc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.21 (dt, J = 33.8, 7.2 Hz, 4H), 1.51 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (dt, J = 23.6, 5.8 Hz, 6H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.57 (m, 6H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.82 (m, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.96 (m, 4H)

63jd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.1, 1.3 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 9.5, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 4.18 (qt, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.68 (m, 6H)
63je	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.53 (dt, J = 9.5, 5.3 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 9.8 Hz, 3H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 3.50 (m, 7H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.66 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (m, 4H)
63jf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 8H), 1.50 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 5H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.2, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.86 (m, 8H), 3.26 (s, 1H), 3.52 (m, 8H), 3.76 (s, 2H), 3.88 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (ddtd, J = 7.7, 5.3, 3.6, 2.0 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (m, 7H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63jg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 8H), 1.57 (s, 10H), 1.95 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.61 (m, 15H), 4.31 (m, 6H), 5.49 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H)
63jh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 10.4, 5.5 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63ji	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 6.8, 6.0 Hz, 4H), 1.78 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 2.07 (dd, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.63 (q, J = 7.9, 7.5 Hz, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H)
63jj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (m, 4H), 1.86 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.27 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 6.64 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.58 (q, J = 8.4 Hz, 4H)

63jk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.50 (dt, J = 10.2, 5.2 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.78 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.6 Hz, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63jl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (m, 5H), 1.54 (dt, J = 11.2, 6.0 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (h, J = 7.5 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 6.65 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.94 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)
63jm	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.54 (dt, J = 8.6, 4.8 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 7H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.55 (dp, J = 20.2, 7.2, 6.0 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.34 (s, 1H)
63jn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.30 (m, 10H), 1.52 (dt, J = 10.2, 5.7 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 3.20 (ddd, J = 11.9, 6.2, 3.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.49 (ddd, J = 30.2, 13.4, 6.0 Hz, 4H), 3.90 (dddd, J = 32.2, 15.9, 7.4, 5.0 Hz, 5H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 4.64 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 4H)
63jo	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (m, 4H), 1.54 (dt, J = 7.6, 4.8 Hz, 5H), 1.76 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 18.5 Hz, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 7H), 5.52 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.88 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)
63jp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (dt, J = 7.7, 4.7 Hz, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.70 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.79 (s, 1H)
63jq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.46 (m, 7H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 6.62 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.58 (q, J = 8.4 Hz, 4H)

63jr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (dtt, J = 19.6, 13.1, 6.9 Hz, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.61 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.55 (m, 6H)
63js	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.75 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 5H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H)
63jt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (q, J = 6.8 Hz, 7H), 1.55 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (m, 6H), 3.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (qd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.65 (m, 3H)
63ju	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 10.7, 5.7 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 13.0, 7.7, 4.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.78 (m, 3H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63jv	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.04 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (dt, J = 10.6, 5.7 Hz, 4H), 1.71 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.80 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63jw	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1H NMR (MeOH-d4) δ: 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 7H), 1.53 (s, 8H), 1.79 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.94 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 7H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 4H), 8.13 (s, 2H)
63jx	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.49 (dt, J = 10.8, 5.8 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 2.03 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.53 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.17 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 17.0, 7.9 Hz, 2H), 7.36 (dq, J = 4.4, 2.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

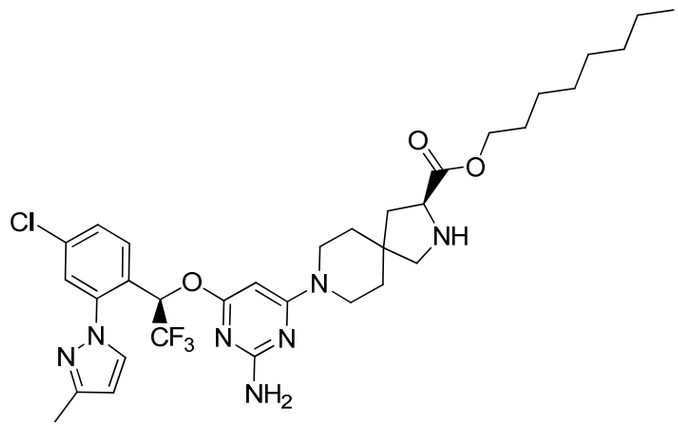
63jy	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 1.27 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 4H), 1.54 (dt, J = 10.7, 5.6 Hz, 4H), 1.76 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.92 (m, 3H), 3.53 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.72 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.79 (s, 1H)
63jz	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ 0.46 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 1.53 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 4H), 1.72 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 25.7, 12.3, 6.8 Hz, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 5.52 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.71 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (m, 5H), 7.80 (s, 1H)
63ka	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.50 (dt, J = 10.3, 5.3 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (m, 3H), 8.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H)
63kb	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.65 - 1.91 (m, 4 H) 2.12 (dd, J=13.67, 8.79 Hz, 1 H) 2.53 (dd, J=13.67, 8.79 Hz, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.56 - 3.91 (m, 4 H) 4.35 (qd, J=7.06, 3.03 Hz, 2 H) 4.65 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=5.66 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.34 Hz, 1H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H) 7.79 - 7.88 (m, 1 H) 8.29 (d, J=1.37 Hz, 1 H)
63kc	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 3 H) 1.40 (s, 9 H) 1.64 - 1.85 (m, 4 H) 2.03 - 2.18 (m, 1 H) 2.43 - 2.61 (m, 1 H) 3.53 - 3.87 (m, 4 H) 4.27 - 4.43 (m, 2 H) 4.56 - 4.70 (m, 1 H) 5.51 (s, 1 H) 6.56 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.69 (d, J=1.95 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=2.54 Hz, 1 H)
63kd	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.22 - 1.42 (m, 9 H) 1.51 - 1.72 (m, 4 H) 1.90 - 2.09 (m, 1 H) 2.33 - 2.52 (m, 1 H) 3.09 (s, 1 H) 3.21 (d, J=4.69 Hz, 2 H) 3.40 - 3.72 (m, 4 H) 4.31 (dd, J=7.13, 2.25 Hz, 2 H) 4.48 (s, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 6.47 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=6.64 Hz, 1 H) 7.43 - 7.60 (m, 2 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=2.34 Hz, 1 H)
63ke	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.68 - 0.95 (m, 2 H) 1.05 (dd, J=8.40, 2.15 Hz, 2 H) 1.35 (t, J=7.13 Hz, 4 H) 1.63 - 1.89 (m, 4 H) 1.98 - 2.18 (m, 2 H) 2.44 - 2.63 (m, 1 H) 3.78 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 4.35 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 6.31 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 7.51 - 7.67 (m, 2 H) 7.73 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.54 Hz, 1 H)
63kf	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.35 (t, J=7.13 Hz, 4 H) 1.74 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.44 - 2.58 (m, 1 H) 3.31 (d, J=2.34 Hz, 2 H) 3.54 - 3.89 (m, 3 H) 4.34 (dd, J=7.13, 3.22 Hz, 2 H) 4.61 (s, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 6.51 - 6.65 (m, 1 H) 7.03 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.76 - 7.88 (m, 2 H) 7.90 - 8.01 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

63kg	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.58 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 3.04 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.68 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
63kh	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.67 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.52 (s, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H)
63ki	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 5H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.66 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 8H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H)
63kj	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 4H), 1.77 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.54 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 7.65 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H)
63kk	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 9.9 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.54 (tq, J = 14.0, 7.9, 6.7 Hz, 4H), 3.88 (dd, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
63kl	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 5H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.85 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 10.9, 8.2 Hz, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 2H)
63km	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.61 – 7.49 (m, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 5.55 – 5.46 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 2.93 – 2.71 (m, 4H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 3H).

63kn	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.02 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.51 (tt, J = 7.9, 3.3 Hz, 5H), 6.92 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.18 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 5H), 1.31 – 1.22 (m, 6H)
63ko	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 4H), 2.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.74 (dd, J = 13.0, 7.4 Hz, 1H), 1.50 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 5H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H)
63kp	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.66 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.30 (d, J = 3.4 Hz, 9H), 2.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 14.1 Hz, 5H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.51 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 1.30 – 1.21 (m, 4H)
63kq	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 6.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.18 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.74 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.30 – 1.22 (m, 3H)
63kr	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 19.6, 7.7 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.48 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 13.0, 8.9 Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
63ks	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.83 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.10 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.51 (s, 4H), 1.26 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 3H).
63kt	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.6 Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.3, 8.7 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 1.57 (p, J = 5.4 Hz, 4H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

63ku	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 8.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 6.87 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.42 (m, 3H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.2 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H)

Ejemplo 64a: 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-octilo



A un matraz equipado con una trampa Dean Stark, se le añadió ácido (2*S*)-8-[2-amino-6-[(1*R*)-1-[4-cloro-2-(3-metil pirazol-1-il)fenil]-2,2,2-trifluoroetoxi]pirimidin-4-il]-3,8-diazaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (1 g, 1.78 mmol), tolueno (25 mL) y ácido sulfónico monohidrato *p*-tolueno (336 mg, 1.77 mmol) y *n*-octanol (690 mg, 5.30 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 48 h, se enfrió a TA y se concentró al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 120 g Isco RediSep (CH_2Cl_2/MeOH/ NH_4OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 19a como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-octilo (ejemplo 64a), utilizando el alcohol adecuado.

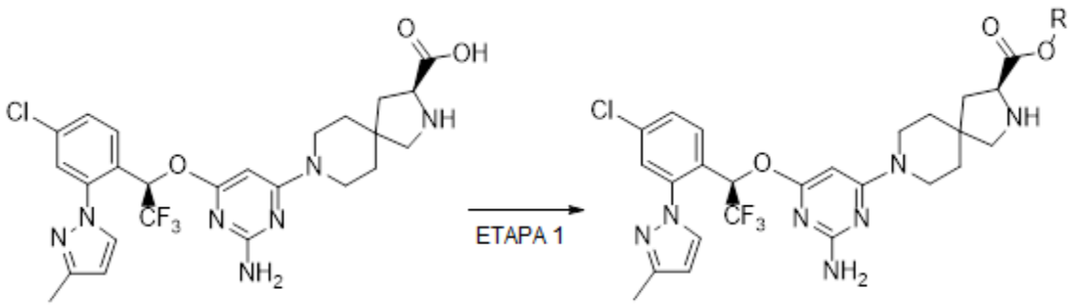
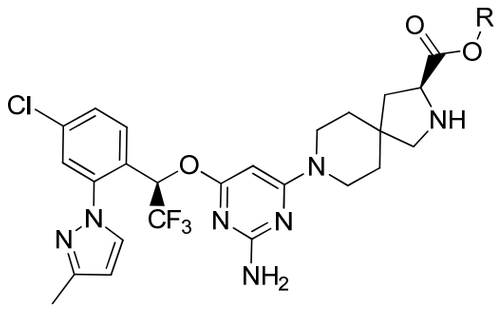

Cl
O
OH
NH
N
O
CF3
N
N
N
NH2
ETAPA 1
Cl
O
R
O
NH
N
O
CF3
N
N
N
NH2

Tabla 19a.


Cl
O
R
O
NH
N
O
CF3
N
N
N
NH2

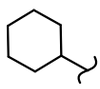
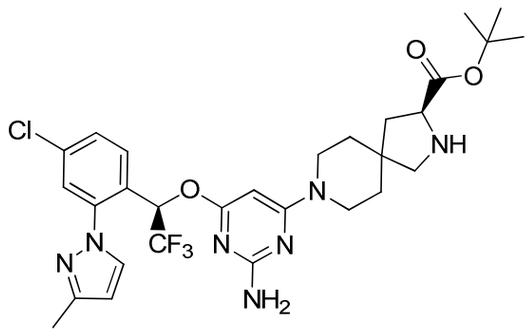
Ej. N.º	R	Nombre CAS	LCMS (MH+)
64a		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-octilo	679.2
64b		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo	635,1
64c		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato (S)-pentilo	637
64d		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato (S)-ciclohexilo	648
64e		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo	608
64f		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-neopentilo	636
64g		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-butilo	622
64h		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo	622

Tabla 19b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 19[a]

Ej. N.º	**NMR**
64a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.82 - 0.96 (m, 3 H), 1.20 - 1.47 (m, 10 H), 1.53 - 1.79 (m, 6 H), 2.04 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.49 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1 H), 3.28 (s, 2 H), 3.42 - 3.85 (m, 4 H), 4.16 - 4.39 (m, 2 H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)
64b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.50 - 2.10 (m, 13 H), 2.38 (s, 3 H), 2.45 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1 H), 3.27 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 3.43 - 3.76 (m, 4 H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.26 - 5.39 (m,1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.83 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)
64c	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35-1.39 (m, 4H), 1.52-1.56 (m, 4 H), 1.64-1.71 (m, 2H), 1.74 - 1.79 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.40 (s, 3 H), 2.77 (d, J=10.8 Hz ,1H), 2.92 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 4 H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 5.69 (s, 1 H), 6.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H)
64d	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31-1.56 (m, 10H), 1.75-1.80 (m, 3H), 1.85 - 1.89 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (d, J=10.8 Hz ,1 H), 2.93 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.81-3.84 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 5.69 (s, 1 H), 6.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H)
64e	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.98 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.54-1.59 (m, 4 H), 1.66 (m, 2H), 1.81 - 1.86 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.89 (d, J=11.2 Hz ,1H), 3.00 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.47-3.62 (m, 4H), 4.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (q, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H)
64f	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.98 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 4 H), 1.77–1.82 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (d, J=11.2 Hz ,1H), 2.94 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.83-3.93 (m, 3H), 5.70 (s, 1 H), 6.43 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H)
64g	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 4H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3 H), 2.75 (d, J=11.2 Hz ,1 H), 2.90 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.45-3.58 (m, 4 H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H)
64h	^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.85 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.42-1.47 (m, 4H), 1.68-1.73 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.74 (d, J=11.2 Hz ,1 H), 2.87 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.37-3.48 (m, 4H), 3.81-3.91 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.4 Hz, 1H)

Ejemplo 65a: 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo



Etapa 1: a una mezcla de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-((benciloxi)carbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (2.8 g, 4.1 mmol) en *t*-BuOH (50 mL) se le añadieron BOC_2O (3.5 g, 16.5 mmol) y DMAP (0.201 g, 1.65 mmol) y se calentó la reacción a 50°C durante 45 min. Se enfrió la reacción a TA y se concentró al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 220 g Isco RediSep (EtOAc/heptano) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-terc-butilo como un sólido blancuzco.

Etapa 2: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-bencilo 3-terc-butilo (1.35 g, 1.7 mmol) en EtOAc (130 mL) se le añadió Pd/C al 5 % (p/p) (130 mg). Se desgasificó la solución, se cargó con 1 atm de H_2 (balón) y se agitó a TA durante 3.5 h. Se filtraron los sólidos a través de celite, se lavaron con EtOAc/metanol y se concentró el filtrado al vacío. La purificación en un cartucho de sílice de 220 g Isco RediSep (CH_2Cl_2/MeOH/ NH_4OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 20a como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (ejemplo 65).

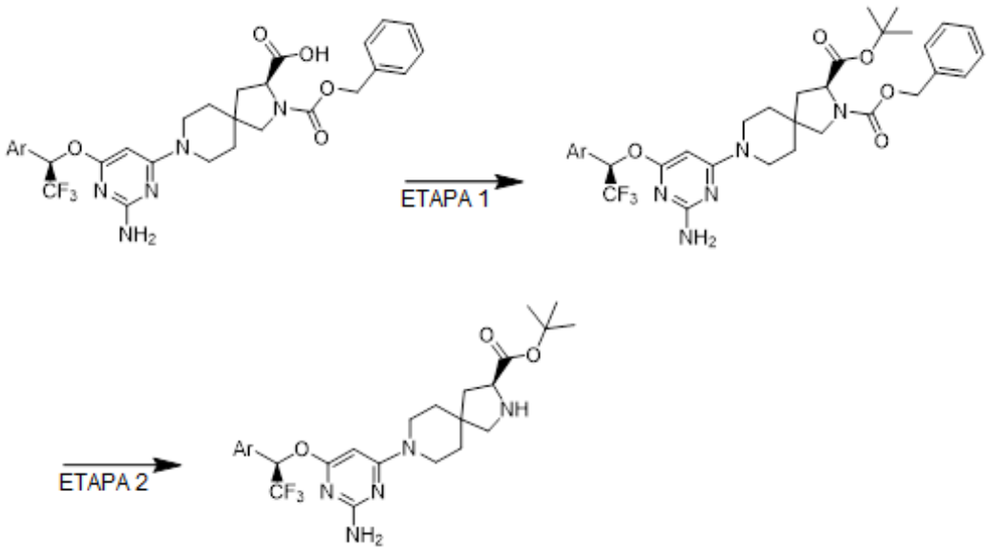
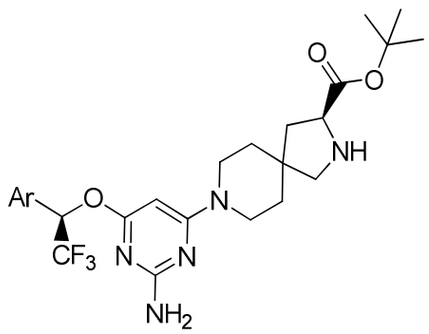


Tabla 20a.



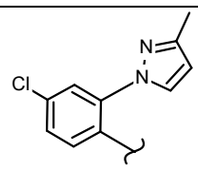
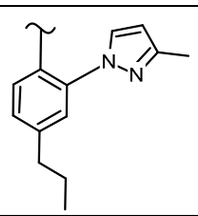
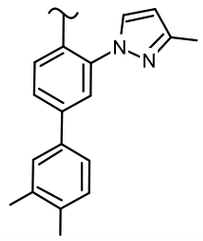
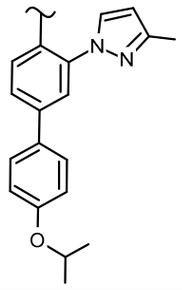
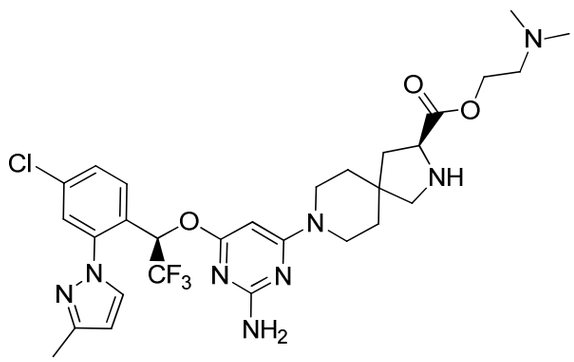
Ej. N.º	Ar	Nombre CAS	LCMS (MH+)
65a		8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo	623
65b		8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo	630
65c		8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo	693
65d		8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo	722

Tabla 20b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 20[a]

Ej. N.º	NMR
65a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 (s, 9 H), 1.57 - 1.72 (m, 4 H), 2.02 (dd, J = 13.62, 8.44 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 3.18 - 3.37 (m, 2 H), 3.47 - 3.75 (m, 4 H), 4.49 (t, J = 8.61 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 6.42 (d, J = 2.34 Hz, 1 H), 6.84 (q, J = 6.57 Hz, 1 H), 7.46 - 7.59 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.35 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.39 Hz, 1 H)
65b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.96 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.53 (s, 9 H) 1.56 - 1.77 (m, 6 H) 1.99 (dd, J=13.52, 8.25 Hz, 1 H) 2.37 - 2.42 (m, 4 H) 2.59 - 2.73 (m, 2 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 3.45 - 3.74 (m, 4 H) 4.43 (t, J=8.47 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 6.38 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.72 (q, J=6.74 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=1.61 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.10, 1.61 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2.34Hz, 1 H)
65c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm .49 (s, 4 H) 1.50 (s, 5 H) 1.53 - 1.64 (m, 4 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.31 - 2.37 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 3.09 - 3.25 (m, 2 H) 3.43 - 3.70 (m, 4 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.75 (q, J=6.67 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=7.81, 1.81 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 2 H) 7.93 (d, J=2.29 Hz, 1 H)
65d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.31 (d, J=6.05 Hz, 6 H) 1.50 (s, 4 H) 1.51 (s, 5 H) 1.55 - 1.70 (m, 4 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.39 - 2.48 (m, 1 H) 3.16 - 3.27 (m, 2 H) 3.47 - 3.75 (m, 4 H) 4.46 (t, J=8.64 Hz, 1 H) 4.63 (dt, J=12.10, 6.05 Hz, 1 H) 5.85 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 6.76 (q, J=6.62 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.67 - 7.77 (m, 2 H) 7.93 (d, J=2.29 Hz, 1 H)

Ejemplo 66a: 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)etilo



Etapa 1: a una mezcla de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (85 mg, 0.16 mmol) en THF (10 mL) se le añadió BOC_2O (4 g, 18.6 mmol) en THF (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se diluyó la reacción con CH_2Cl_2, se enfrió a 0 ºC y se ajustó el pH a 2 con 2 N HCl. Se extrajo la

mezcla de reacción CH_2Cl_2 y se concentró al vacío para proporcionar ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico como un sólido blancuzco que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: a una mezcla de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (1.6 g, 2.45 mmol) en DMF (24 mL) se le añadieron clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (535 mg, 3.7 mmol) y K_2CO_3 (1.0 g, 7.4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 65 ºC durante 16 h. Se enfrió la reacción a TA, se dividió entre EtOAc y agua y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna prep-HPLC (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) proporcionó 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-(2-(dimetilamino)etilo) como un sólido blancuzco.

Etapa 3: a una solución de 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (S)-2-terc-butilo 3-(2-(dimetilamino)etilo) (1.4 g, 1.86 mmol) en CH_2Cl_2 (9 mL) se le añadió TFA (4.5 mL) y se agitó la reacción a TA durante 2 h. Se concentró la reacción al vacío y se dividió el residuo entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna prep-HPLC (CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco.

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 21a como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)etilo (ejemplo 66a), utilizando el agente alquilante.

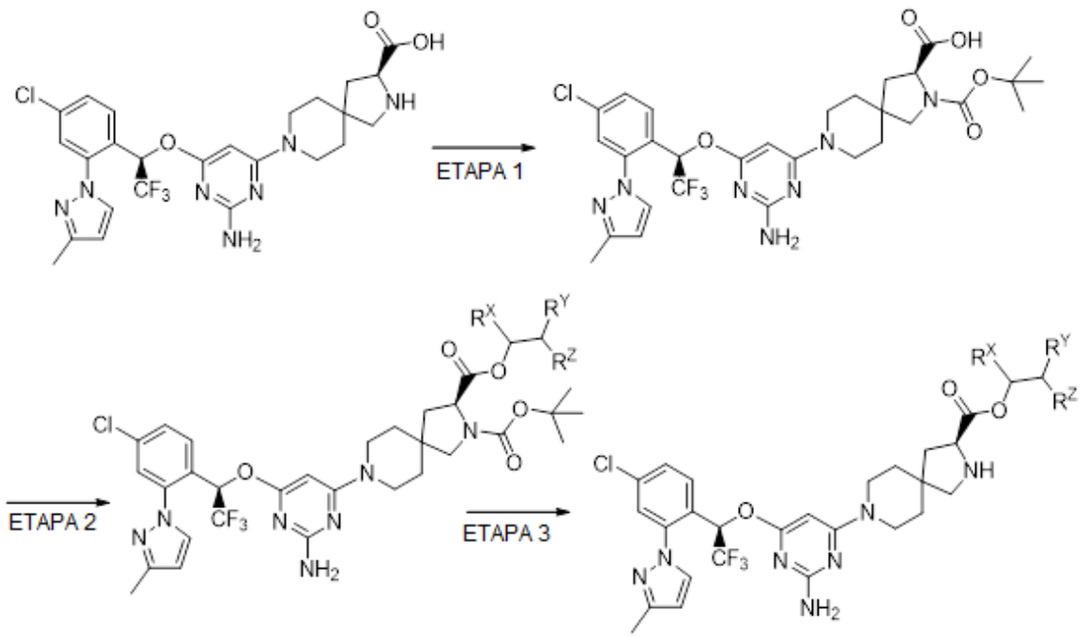
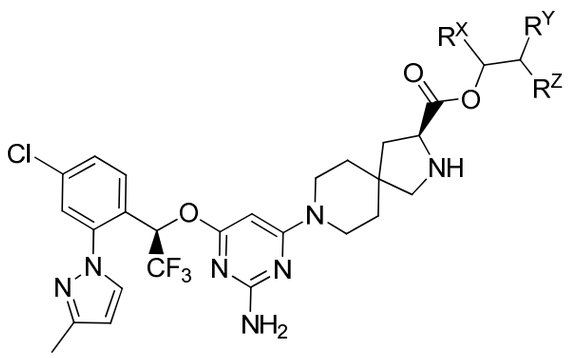


Tabla 21a.



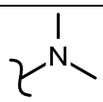
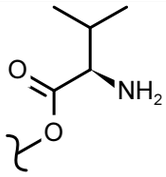
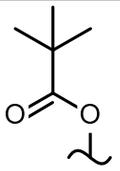
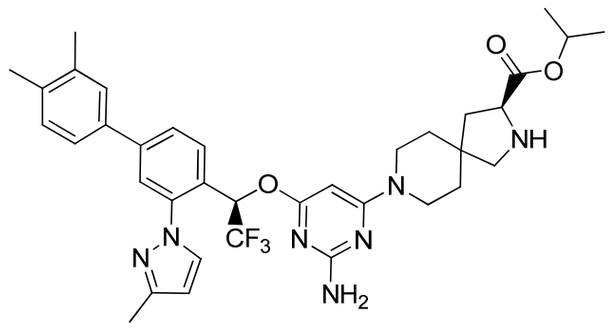
Ej. N.º	R^X	R^Y	R^Z	Nombre CAS	LCMS (MH+)
66a	H		H	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)etilo	638
66b	H			8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-2-oxoetilo	652
66c	H		H	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(((R)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)etilo	710
66d	H		H	8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(pivaloiloxi)etilo	695

Tabla 21b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 21ª

Ej. N.º	NMR
66a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.59 (d, J=5.08 Hz, 4 H) 2.00 (dd, J=13.15, 9.84 Hz, 1 H) 2.22 - 2.38 (m, 4 H) 2.77 (d, J=3.37 Hz, 6 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.41 (br. s., 2 H) 3.60 (br. s., 2 H) 4.45 (dd, J=5.71, 3.90 Hz, 1 H) 4.49 - 4.68 (m, 2 H) 5.90 (br. s., 1 H) 6.39 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=5.86 Hz, 1 H) 7.53 - 7.73 (m, 3 H) 8.14 (d, J=2.39 Hz, 1 H) 9.65 (br. s., 1 H) 10.59 (br. s., 1 H), 10.80 (br. s., 1 H).
66b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.46 - 1.77 (m, 4 H) 2.11 (dd, J=13.42, 8.40 Hz, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.38 (dd, J=13.42, 9.08 Hz, 1 H) 2.78 - 2.88 (m, 3 H) 2.89 - 2.98 (m, 3 H) 3.16 (br. s., 2 H) 3.59 - 3.77 (m, 3 H) 4.65 (t, J=6.17 Hz, 1 H) 4.83 - 4.97 (m, 1 H) 5.00 - 5.12 (m, 1 H) 6.03 (br. s., 1 H) 6.42 (d, J=2.29 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 7.57 - 7.76 (m, 3 H) 8.17 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 9.22 (d, J=4.44 Hz, 1 H) 10.63 (br. s., 1 H).
66c	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 0.98 (dd, J=15.52, 6.93 Hz, 6 H) 1.46 - 1.70 (m, 4 H) 1.94 (dd, J=13.15, 9.64 Hz, 1 H) 2.20 (td, J=6.91, 4.88 Hz, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 4 H) 3.14 (br. s., 2 H) 3.51 (br. s., 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 3 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.29 - 4.49 (m, 4 H) 4.55 (br. s., 1 H) 5.84 (br. s., 1 H) 6.42 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=5.66 Hz, 1 H) 7.50 - 7.76 (m, 3 H) 8.17 (d, J=2.34 Hz,1 H) 8.66 (br. s., 3 H) 9.47 (br. s., 1 H) 10.52 - 10.84 (m, 1 H).
66d	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 9 H) 1.48 (s, 3 H) 1.54 - 1.72 (m, 4 H) 1.74 - 2.01 (m, 1 H) 2.22 - 2.43 (m, 4 H) 3.15 (d, J=3.56 Hz, 2 H) 3.58 - 3.80 (m, 4 H) 4.60 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 6.06 (br. s., 1 H) 6.42 (s, 1 H) 6.74 - 6.88 (m, 1 H) 7.22 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 7.57 - 7.76 (m, 4 H) 8.18 (s, 1 H) 9.19 - 9.56 (m, 1 H) 10.74 (br. s., 1 H).

Ejemplo 67a: 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo



A una solución del compuesto del ejemplo 1m (400 mg, 0.53 mmol) en propan-2-ol (5 mL) se le añadió cloruro de tionilo (2 gotas) a 0°C. Se llevó la mezcla a TA y después se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró y se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ a pH 7-8. Se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante columna ultrarrápida (0~10 % MeOH en DCM) sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 8.7, 7.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 4H), 2.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.24 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 6H). LCMS (MH^+): 679.

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 22 como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 67a), utilizando el alcohol adecuado.

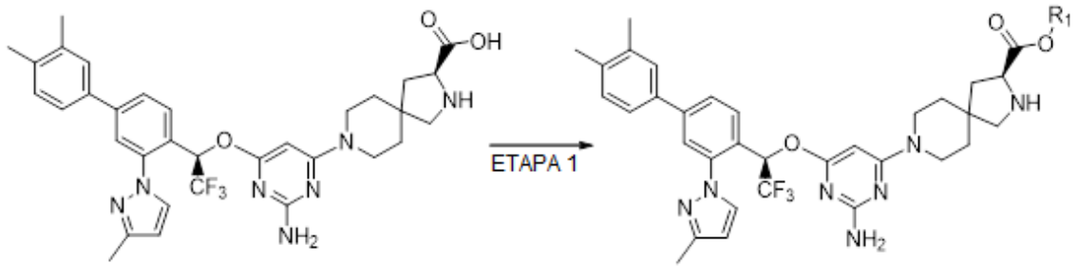


Tabla 22a.

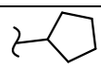
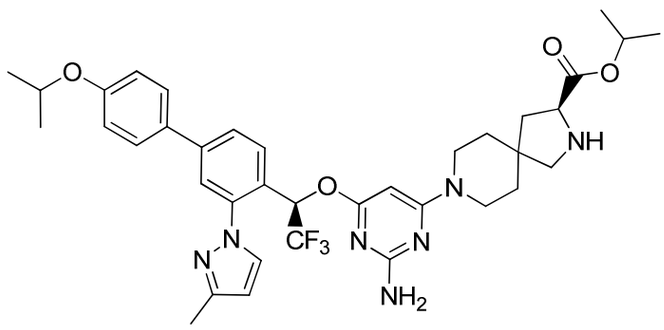
Ej. N.º	R^1	Nombre CAS	LCMS (MH+)
67b		8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo	705
67c	CH_3	8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-metilo	650
67d		8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-propilo	679

Tabla 22b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 22

Ej. N.º	NMR
67b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.21 – 5.14 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 4H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 7H), 1.50-1.45 (m, 4H)
67c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.41 (m, 4H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 13.0, 8.7 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 4H)
67d	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.95 (m, 3H), 1.49 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 4H), 1.69 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.51 (dt, J = 27.9, 6.6 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

Ejemplo 68a: 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo



Se preparó el compuesto del título como se describe para el 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 67a) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 1l).

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 23 como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 68a), utilizando el alcohol adecuado.

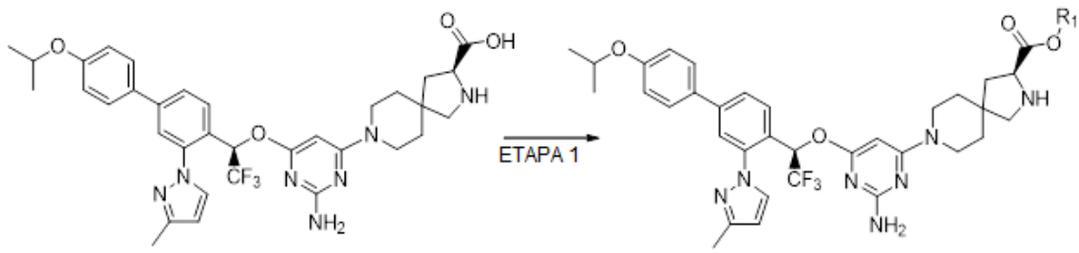


Tabla 23a.

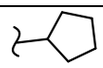
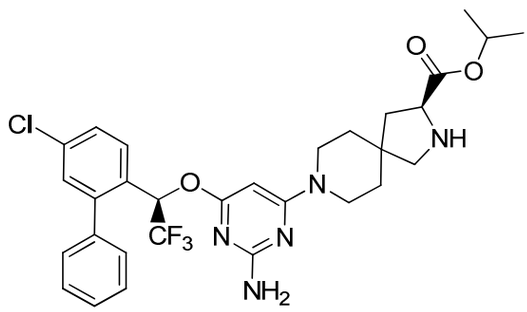
Ej. N.º	R^1	Nombre CAS	LCMS (MH+)
68a		8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo	709
68b		8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo	735
68c		8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo	709

Tabla 23b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 23

Ej. N.º	NMR
68a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.26 (m, 14H), 1.49 (dt, J = 10.9, 5.2 Hz, 4H), 1.72 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.77 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H)
68b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 1.50 (m, 4H), 1.67 (ddd, J = 33.0, 12.8, 5.6 Hz, 8H), 1.88 (m, 3H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 21.1, 6.5 Hz, 4H), 3.78 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18 (td, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
68c	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.50 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 4H), 1.69 (m, 3H), 2.07 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dp, J = 20.9, 7.5 Hz, 4H), 3.81 (dd, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.64 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

Ejemplo 69a: 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo



Se preparó el compuesto del título como se describe para el 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 67a) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34c).

Aplicando el esquema genérico a continuación, se prepararon los siguientes ejemplos de la tabla 24 como se describió arriba para 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-

2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 68a), utilizando el alcohol adecuado.

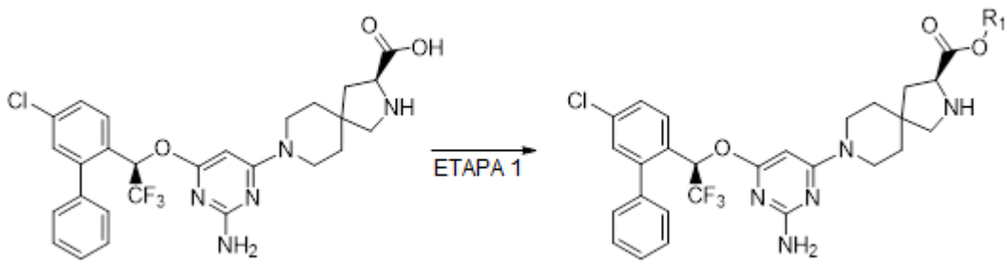


Tabla 24a.

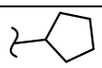
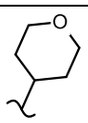
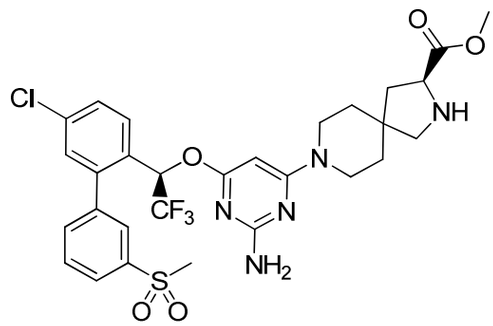
Ej. N.º	R^1	Nombre CAS	LCMS (MH+)
69a		8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo	605
69b		8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo	735
69c		8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo	605
69d		8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-tetrahidro-2H-piran-4-ilo	645

Tabla 24b.

Datos de NMR para los compuestos de la tabla 24

Ej. N.º	NMR
69a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.25 (dd, J = 6.3, 3.2 Hz, 6H), 1.52 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.80 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 5.02 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)
69b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 1.50 (m, 4H), 1.67 (ddd, J = 33.0, 12.8, 5.6 Hz, 8H), 1.88 (m, 3H), 2.05 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 21.1, 6.5 Hz, 4H), 3.78 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 5.18 (td, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
69c	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.52 (dt, J = 14.2, 4.9 Hz, 4H), 1.71 (ddd, J = 31.8, 13.7, 7.1 Hz, 3H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 19.5, 7.9, 4.8 Hz, 4H), 3.84 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.88 (s, 8H), 5.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H)
69d	^{1}H NMR (MeOH-d4): δ ppm 1.61 (m, 6H), 1.82 (dd, J = 13.2, 7.5 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.54 (m, 6H), 3.89 (dq, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 5.01 (tt, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 6.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H)

Ejemplo 70: 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-metilo

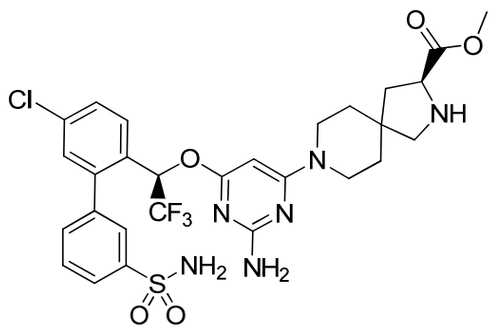


Se preparó el compuesto del título como se describe para el 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 67a) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo

34w).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.51 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 6H), 1.72 (dd, J = 13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 3.50 (tdt, J = 20.3, 13.5, 7.0 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.57 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS (MH+): 655.

Ejemplo 71: 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-metilo



Se preparó el compuesto del título como se describe para el 8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo (ejemplo 67a) partiendo de ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (ejemplo 34u).

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4): δ ppm 1.54 (dt, J = 8.9, 6.0 Hz, 5H), 1.75 (dd, J = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.1, 8.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (qt, J = 14.0, 7.8 Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 4.91 (s, 13H), 5.57 (s, 1H), 6.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.02 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). LCMS (MH+):656.

LCMS (MH+): 656.

Ejemplo A: Ensayos de inhibición *in vitro*

Ensayos TPH1 y TPH2

Se expresó TPH1 humana recombinante (rTPH1 GenBank TM N.º de acceso NP_004179) mediante clonación de ADNc de TPH1 humana de longitud completa en un vector de expresión de pMAL-c5E bacteriana para producir proteínas de fusión TPH1 de la proteína de unión a maltosa (MBP). *E.coli* BL21 (DE3) que contenía pMAL-c5E-TPH1 se utilizó para la generación de proteínas y se purificó la proteína

recombinante utilizando técnicas de cromatografía en columna estándar. Se utilizó TPH1 marcada con MBP (MBP-TPH1) directamente para analizar los compuestos descritos abajo. TPH2 humana recombinante (rTPH2 GenBank TM N.º de acceso 173353), PheOH (rPheOH GenBank TM N.º de acceso K03020) y TH (rTH GenBank TM N.º de acceso L20679) con un marcador MBP se produjeron de forma similar.

Se midieron las actividades de TPH1 en un ensayo que contenía 200 mM de sulfato de amonio, 7 mM de DTT, 50 µg/mL de catalasa, 25 µM de sulfato de amonio y hierro, 50 mM de MES, pH 7.1. Se diluyeron los compuestos de prueba en DMSO al 100 % y se añadieron a la placa de ensayo en alícuotas de 1 µL con una concentración final de 100x. Cincuenta microlitros de amortiguador de ensayo que contenían 30 nM de enzima de TPH1 (marcada con MBP) se añadieron a los pocillos de la placa que contenía el compuesto de prueba mediante el uso de una pipeta repetidora Eppendorf. Se inició la reacción mediante el añadido de 50 µL de amortiguador de ensayo que contenía 60 µM de triptófano y 72 µM de 6-6-metiltetra-hidropterina (concentración final 2x) mediante el uso de un Multidrop (LabSystems). Las condiciones de reacción finales fueron 15 nM de enzima de TPH1, 30 µM de triptófano, 36 µM de 6-metiltetra-hidropterina, 200 mM de sulfato de amonio, 7 mM de DTT, 25 µg/mL de catalasa, 25 µM de sulfato de amonio ferroso, 50 mM de MES, pH 7.1, con oxígeno atmosférico a temperatura ambiente. Se colocó inmediatamente la placa en un lector de placas M5 (Molecular Devices) para realizar la medición de la fluorescencia cinética utilizando un entorno de excitación de 300 nm y un entorno de emisión de 335 nm. Se registraron las lecturas de fluorescencia en modo cinético durante 300 segundos (5 minutos).

Los datos del ensayo cinético para los compuestos a concentraciones específicas se tradujeron en pendientes utilizando el software Softmax Pro en un lector Spectramax y las pendientes de inhibición del compuesto se compararon con los pocillos que contenían enzima, sustrato y cofactor sin inhibidor (100 %) y pocillos que contenían sustrato y cofactor sin enzima (0 %). La concentración de DMSO en el ensayo fue del 1 %. Típicamente, sin la enzima, las pendientes de reacción fueron ~0. Los valores de IC_{50} se determinaron utilizando Graphpad Prism.

Los compuestos con una IC_{50} de 10,000 nM o menos se consideraron activos.

La inhibición de la actividad de TPH2 por los compuestos de la invención se midió de forma similar. En algunos casos, los compuestos de la invención mostraron inhibición doble de TPH1 y TPH2.

Los datos relacionados con la actividad de inhibición de TPH1 de los compuestos de la invención se proporcionan abajo en la tabla 25. Los compuestos que inhiben TPH1 con una IC_{50} de 3,000 nM a 10,000 nM se indican con +. Los compuestos que inhiben TPH1 con una IC_{50} de menos de 3,000 nM, pero más que

300 nM se indican con ++. Los compuestos que inhiben TPH1 de 50 nM a 300 nM se indican con +++. Los compuestos que inhiben TPH1 con una IC_{50} de menos de 50 nM se indican con ++++. Se espera que los profármacos de ésteres enumerados, por ejemplo, en las tablas 18a, 19a, 20a y 21a-24a, así como en los ejemplos 70 y 71, no sean activos en el presente ensayo *in vitro*.

Tabla 25. Datos de inhibición de TPH1

Ej. N.º	Intervalo de TPH1	Ej. N.º	Intervalo de TPH1	Ej. N.º	Intervalo de TPH1	Ej. N.º	Intervalo de TPH1
1a	++++	19n	++++	34cs	+++	55cb	+++
1b	++++	19o	++++	34ct	++++	55cc	+++
1c	++++	19p	++++	34cu	++++	55cd	++
1d	++++	19q	++++	34cv	++++	55ce	++
1e	++++	19r	++++	35	+++	55cf	+
1f	+++	20	++++	36	+	55cg	++
1g	++++	21	++++	36b	+++	55ch	+++
1h	++++	22a	++++	36c	++++	55ci	++
1i	+++	22b	++++	36d	+	55cj	++
1j	+++	22c	++++	36e	++	55ck	++
1k	++++	23	++++	36f	+++	55cl	+++
1l	++++	24	+++	36g	++++	55cm	++
1m	++++	25	++++	37	+	55cn	++
1n	++++	26	+	38	++	55co	+++
1o	++++	27	+++	39a	++	55cp	++
1p	++++	28	+++	39b	+	55cq	+++
1q	++++	29a	++++	39c	+	55cr	++
1r	++++	29b	++++	39d	+	55cs	++
1s	++++	29c	+++	39e	++	55ct	++
1u	++++	29d	++++	40	++	55cu	++
1v	++++	29e	+++	41a	++	55cv	++
1w	++++	29f	++++	41b	++	55cw	++
1x	++++	29g	++++	41c	+	55cx	++
1y	++++	29h	++++	41d	+	55cy	++
1z	++++	29i	++++	42a	++++	55cz	+++
1aa	++++	29j	++++	42b	+++	55da	++
1ab	++++	29k	+++	43	+	55db	++
1ac	++++	29l	++++	44	++	55dc	++++
1ad	++++	29m	+++	45	+++	55dd	+++
1ae	++++	29n	+++	46	+	55de	+++
1af	++++	29o	++++	47	++	55df	+++
1ag	++++	29p	++++	48	++	55dg	+++
1ah	++++	29q	++++	49	++++	55dh	+++
1ai	++++	29r	++++	50	+++	55di	+++
1aj	++++	29s	++++	51	++++	55dj	+++
1ak	+++	29t	+++	52a	++++	55dk	+++
1al	++++	29u	+++	52b	++++	55dl	+++
1am	++++	33	+++	53	++++	55dm	+++
1an	++++	34a	++++	54a	++++	55dn	+++
1ao	++++	34b	++++	54b	+++	55do	++++
1ap	++++	34c	+++	54c	++++	55dp	++++
1aq	+++	34d	+++	54d	+++	55dq	++++
1ar	+++	34e	+++	54e	+++	56	+++
1as	++++	34f	+++	54f	++++	57	+++
1at	++++	34g	+++	54g	+++	58	+++
1au	+++	34h	++	54h	+	59	++
1av	++++	34i	+++	54i	+	59b	++

1aw	+++	34j	+++	54j	+++	59c	+++
1ax	++++	34k	+++	54k	+++	59d	+++
1ay	+++	34l	+++	54l	+	60	++
1az	+++	34m	+++	54m	++	61	+++
1ba	++++	34n	+++	55a	+++	62	+++
1bb	++++	34o	+++	55b	++++		
1bc	++++	34p	+++	55c	+++		
1bd	++++	34q	++++	55d	++++		
1be	+++	34r	+++	55e	+++		
1bf	+++	34s	+++	55f	+++		
1bg	++++	34t	+++	55g	++		
1bh	++++	34u	++++	55h	+++		
1bi	++++	34v	++++	55i	++++		
1bj	+++	34w	++++	55j	+++		
1bk	++++	34x	++++	55k	+++		
1bl	++++	34y	++++	55l	+++		
1bm	++++	34z	++++	55m	++++		
1bn	++++	34aa	++++	55n	++		
1bo	+++	34ab	++	55o	+++		
1bp	++++	34ac	++++	55p	+++		
1bq	++++	34ad	++	55q	++++		
1bv	++++	34ae	++	55r	+++		
1bw	+++	34af	++++	55s	++++		
1bx	++++	34ag	++++	55t	+++		
1by	++++	34ah	++++	55u	+++		
1bz	++++	34ai	+++	55v	++++		
1ca	++++	34aj	+++	55w	++++		
1cb	++++	34ak	+++	55x	+++		
1cc	++++	34al	+	55y	+++		
1cd	++++	34am	+++	55z	+++		
1ce	++++	34an	++++	55aa	+++		
1cf	+++	34ao	++++	55ab	+++		
1cg	++++	34ap	+++	55ac	+++		
1ch	+++	34aq	++++	55ad	+++		
1ci	++++	34ar	++++	55ae	++		
1cj	++++	34as	++++	55af	++		
1ck	++++	34at	+++	55ag	+++		
1cl	++++	34au	++++	55ah	+++		
1cm	++++	34av	++++	55ai	++++		
1cn	++++	34aw	++++	55aj	+++		
1co	++++	34ax	+++	55ak	++		
1cp	++++	34ay	+++	55al	+++		
1cq	++++	34az	++	55am	+++		
1cr	++++	34ba	++++	55an	+++		
1cs	++++	34bb	+++	55ao	+++		
10j	+++	34bc	+++	55ap	+++		
10k	+++	34bd	++++	55aq	+++		
10l	+++	34be	++++	55ar	+++		
10m	++++	34bf	+++	55as	+++		
10n	++++	34bg	+++	55at	+++		

10o	++++	34bh	++	55au	+++
10p	+++	34bi	++++	55av	+++
10q	++++	34bj	++++	55aw	++
10r	++++	34bk	+++	55ax	+++
10pa	+++	34bl	+++	55ay	++
11	+++	34bm	+++	55az	++++
12a	+++	34bn	+++	55ba	++++
12b	++++	34bo	+++	55bb	++++
12c	++++	34bp	++++	55bc	++++
13	+++	34bq	+++	55bd	++++
14	++++	34bu	+++	55be	++++
15	+++	34bv	+++	55bf	+++
16	++	34bw	+++	55bg	++++
17	++++	34bx	+++	55bh	+++
18a	+++	34by	+++	55bi	++++
18b	++++	34ca	+++	55bj	++++
18c	++++	34cb	+++	55bk	+++
18d	++++	34cc	+++	55bl	++
18e	++++	34cd	+++	55bm	++
18f	++++	34ce	+++	55bn	+
19a	++++	34cf	++	55bo	+++
19b	++++	34cg	+++	55bp	+++
19c	++++	34ch	++++	55bq	++
19d	+++	34ci	+++	55br	++
19e	++++	34cj	+++	55bs	++
19f	++++	34ck	+++	55bt	++
19g	++++	34cl	+++	55bu	++
19h	++++	34cm	+++	55bv	++
19i	++++	34cn	+++	55bw	+++
19j	++++	34co	+++	55bx	++
19k	++++	34cp	+++	55by	++
19l	++++	34cq	++++	55bz	+++
19m	++++	34cr	+++	55ca	+++

Contraensayos de inhibición de PheOH y TH

Se halló que determinados compuestos de los ejemplos inhiben la triptófano hidroxilasa (TPH) de forma selectiva sobre la fenilalanina hidroxilasa (PheOH). La actividad inhibitoria contra PheOH se puede evaluar de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en *J. Med. Chem.* **10**, 64–66 (1967) o *J. Antibiot.* **35**, 458–462 (1982) o WO 2007/089335.

Se halló que determinados compuestos de la invención inhiben la triptófano hidroxilasa (TPH) de forma selectiva sobre la tirosina hidroxilasa (TH). La actividad inhibitoria contra TH se puede evaluar de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en *Life Sci.* **39**, 2185–2189 (1986) o *Mol. Pharmacol*. **41**, 339–344 (1992) o *J. Antibiot.* **35**, 458–462 (1982) o WO 2007/089335.

Ejemplo B: ensayo de agotamiento de 5-HT intestinal

Se evaluó la eficacia de los inhibidores de TPH1 de la invención en cuanto a la capacidad de disminuir la concentración de serotonina intestinal en los ratones. Los ratones (C57 BL6) recibieron una dosis única de 150 mg/kg del artículo de prueba

mediante sonda gástrica. Se eutanizó cada animal mediante exanguinación con anestesia de isoflurano. Se aisló la mucosa intestinal yeyunal y se homogeneizó en 300 µL de un amortiguador que contenía 0.3 M de ácido tricloroacético, 0.1 M de acetato de sodio, 10 mM de EDTA, 20 mM de bisulfato de sodio y 50 mM de ácido ascórbico. Después del centrifugado, se midieron los niveles de 5-HT en los sobrenadantes mediante HPLC. Se solubilizó el sedimento de la mucosa restante durante la noche a 37 ºC en un amortiguador de dodecilsulfato de sodio al 0.1 % en 0.1 N de NaOH seguido de la determinación de las concentraciones de proteína utilizando un ensayo de proteínas BCA (Pierce, Rockford, Il). Se normalizaron los niveles de 5-HT a la proteína y se expresaron los datos como reducción porcentual promedio de los niveles de 5-HT en la mucosa con respecto al control vehículo ± SEM (reducción de 5-HT porcentual). Todos los estudios animales se llevaron a cabo con protocolos aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales.

Los ejemplos enumerados en la tabla 26 abajo se evaluaron y se halló que produjeron una reducción de las concentraciones de 5-HT en la mucosa promedio con respecto a los animales tratados con vehículo de acuerdo con el ensayo *in vivo* descrito anteriormente. Los valores P que indican la significancia estadística de los datos (ANOVA) se proporcionan en la tabla: * se refiere a P<0.05, ** se refiere a P<0.01, *** se refiere a P<0.005 y **** se refiere a P<0.0005.

Tabla 26. Eficacia *in vivo* de inhibidores de TPH1 en ratones (reducción de concentraciones de 5-HT en la mucosa un día después de la administración oral de una dosis única de 150 mg/kg)

Ejemplo N.º	Eficacia	Ejemplo N.º	Eficacia	Ejemplo N.º	Eficacia
1g	***	34u	*	63bq	****
1h	**	34v	*	63bx	***
1l	****	34w	***	63by	***
1m	***	55k	*	63bz	**
1n	**	55ak	**	63ch	***
1o	**	55al	*	63cj	***
1p	**	55am	***	63cl	***
1y	**	55an	***	63cp	***
5	**	55az	***	63da	***
10b	***	55bc	**	63dc	***
10d	***	55bd	***	63di	***
10g	**	55bg	***	64c	****
10h	***	63g	***	64e	****
10j	****	63ay	***	64f	****
10k	*	63az	***	64g	*
11	****	63ba	***	64h	**
12b	*	63bd	***	65a	****
12c	***	63be	***	66c	****
16	**	63bf	****	66d	****
22c	*	63bg	****	101	***
28	*	63bh	**		
29z	**	63bi	**		
31	*	63bn	****		
34r	***	63bo	****		
34s	**	63bp	****		

Ejemplo C: reducción de concentraciones de 5-HT en la mucosa

Los ejemplos enumerados en la tabla 27 abajo se evaluaron y se halló que produjeron una reducción de las concentraciones de 5-HT en la mucosa promedio con respecto a los animales tratados con vehículo de acuerdo con el siguiente ensayo *in vivo*.

Se evaluó la eficacia de los inhibidores de TPH1 de la invención en cuanto a la capacidad de disminuir la concentración de serotonina intestinal en los ratones. Los ratones (C57 BL6) recibieron una dosis oral de 10 o 50 mg/kg del artículo de prueba de noche. Aproximadamente 16 h después de la primera dosis, los ratones recibieron una segunda dosis oral de 50 mg/kg del compuesto adecuado. Se administró una tercera dosis oral de 50 mg/kg del artículo de prueba adecuado 12 h después de la dosis 2. Después de un ayuno nocturno, se eutanizó cada animal mediante exanguinación con anestesia de isoflurano. Se aisló la mucosa intestinal yeyunal y se

homogeneizó en 300 mL de un amortiguador que contenía 0.3 M de ácido tricloroacético, 0.1 M de acetato de sodio, 10 mM de EDTA, 20 mM de bisulfato de sodio y 50 mM de ácido ascórbico. Después del centrifugado, se midieron los niveles de 5-HT en los sobrenadantes mediante HPLC. Se solubilizó el sedimento de la mucosa restante durante la noche a 37 ºC en un amortiguador de dodecilsulfato de sodio al 0.1 % en 0.1 N de NaOH seguido de la determinación de las concentraciones de proteína utilizando un ensayo de proteínas BCA (Pierce, Rockford, IL). Se normalizaron los niveles de 5-HT a la proteína y se expresaron los datos como reducción porcentual promedio de los niveles de 5-HT en la mucosa con respecto al control vehículo ± SEM (reducción de 5-HT porcentual). Todos los estudios animales se llevaron a cabo con protocolos aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales. Los valores P que indican la significancia estadística de los datos (ANOVA) se proporcionan en la tabla: * se refiere a P<0.05, ** se refiere a P<0.01, *** se refiere a P<0.005 y **** se refiere a P<0.0005.

Tabla 27. Eficacia *in vivo* de inhibidores de TPH1 en ratones (reducción de concentraciones de 5-HT en la mucosa dos días después de la administración oral de una dosis única de 50 mg/kg)

Ejemplo N.º	Eficacia	Ejemplo N.º	Eficacia
1l	***	63cj	**
1m	*	63cl	***
1n	***	63cn	****
1t	***	63dc	***
12c	***	63el	***
55bg	***	63eo	***
63i	***	63ep	***
63ae	***	63ev	***
63aq	***	63ey	**
63ar	****	63fo	*
63aw	****	63ha	**
63az	***	64hb	***
63bd	***	69a	***
63bf	***	69b	***
63bg	***	69c	***
63bn	****		
63bo	***		
63bp	***		
63ch	***		

Ejemplo D: ensayo *in vivo* para enfermedades inflamatorias intestinales

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, por ejemplo, utilizando los modelos experimentales de colitis inducida por ácido sulfónico trinitrobenceno (TNBS), ácido sulfónico dinitrobenceno (DNBS) y sulfato de sodio dextrano (DSS) que describe Ghia, J.-E. et al. en *Gastroenterol.* **137**, 1649–60 (2009).

Ejemplo E: ensayo *in vivo* para enfermedades de masa ósea baja

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades de masa ósea baja, como la osteoporosis, por ejemplo, utilizando el modelo de rata de osteopenia inducida por ovariectomía que describe Yadav, V. K. et al. en *Nature Med.* **16**, 308–12 (2010).

Ejemplo F: ensayo *in vivo* para la PAH

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), por ejemplo, utilizando el modelo de ratón de hipoxia que describe Abid, S. et al. in *Am. J. Physiol., Lung Cellular and Molecular Physiology* **303**, L500–8 (2012) o utilizando el modelo de rata de PAH inducida por monocrotalina o de hipoxia crónica de rata que describe Kay, J. M. et al. *Respiration* 47, 48–56 (1985).

Ejemplo G: ensayo *in vivo* para la inflamación alérgica de las vías respiratorias

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de la inflamación alérgica de las vías respiratorias, por ejemplo, utilizando el modelo de ratón del asma alérgico, como lo describe Dürk, T. et al. en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 476–485 (2013).

Ejemplo H: ensayo *in vivo* para trastornos gastrointestinales

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con la desregulación del sistema serotoninérgico GI, como la emesis inducida por quimioterapia y el síndrome del intestino irritable, por ejemplo, utilizando un modelo de hurón de emesis inducida por quimioterapia, como lo describe Liu, Q. et al. en *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **325**, 47–55 (2008).

Ejemplo I: ensayo *in vivo* para el crecimiento tumoral

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento del crecimiento tumoral, por ejemplo, utilizando el modelo de xenoinjerto de crecimiento tumoral de colangiocarcinoma, como lo describe Alpini, G. et al. en *Cancer Res.* **68**, 9184–93 (2008).

Ejemplo J: ensayo *in vivo* para la leucemia

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el

tratamiento y la prevención de la leucemia y otros cánceres de la sangre, por ejemplo, utilizando el modelo de leucemia de ratón, el modelo de ratón con deficiencia de osteoblastos o el modelo murino de leucemia mieloide aguda, como se describe en WO 2013/074889.

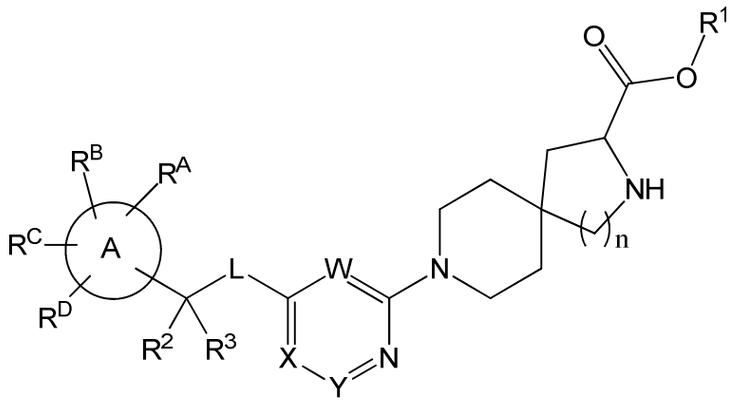
Ejemplo K: ensayo *in vivo* para la aterosclerosis

Se puede medir la utilidad de los compuestos de la invención para el tratamiento de la aterosclerosis y la reducción de los niveles triglicéridos y colesterol en plasma, por ejemplo, utilizando los modelos de ratón Apo E -/- o LDLR -/- de desarrollo de placa aterosclerótica, como se describe en WO 2012/058598.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. Dichas modificaciones también pretenden estar comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan a este documento mediante referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el anillo A ese cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

L es O o NR^4;

W es N o CR^5;

X es N o CR^6;

Y es N o CR^7;

en donde solo uno de X e Y es N;

R^1 es H, alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, $-(CR^8R^9)_pOC(O)R^{10}$, $-(CR^8R^9)_p NR^{11}R^{12}$ o $-(CR^8R^9)_pC(O)NR^{11}R^{12}$, en donde dichos alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10} y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4};

R^4 es H o alquilo C_{1-4};

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de H, halo y alquilo C_{1-4};

R^7 es H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $NR^{13}R^{14}$, OR^{15}, $C(O)R^{16}$, $S(O)_qR^{17}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o

3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, hidroxi y alcoxi C_{1-4};

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4};

R^{10} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, OR^a y NR^cR^d;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6};

R^{13} es H o alquilo C_{1-4};

R^{14} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{13} y R^{14} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{15} es H, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10

miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{16} es alquilo C_{1-4} o $NR^{18a}R^{18b}$ en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{17} es alquilo C_{1-4}, $NR^{18a}R^{18b}$ o OR^{18c}, en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada uno de R^{18a} y R^{18b} se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} en donde dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

o R^{18a} y R^{18b} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de

5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{18c} es H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, cicloalquilo C_{3-7}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros o (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, arilo C_{6-10}, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, heteroarilo de 5-10 miembros y (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^A es H, Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ o $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^1, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^B es H, Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ o $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^C y R^D se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6},

alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada uno de Cy^1 y Cy^2 se selecciona independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy};

cada R^{Cy} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada uno de R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4} y R^{a5} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$,

$NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{b1}, R^{b2}, R^{b3}, R^{b4} y R^{b5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}- alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}- alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{c} , R^{d}, R^{c1}, R^{d1}, R^{c2}, R^{d2}, R^{c3}, R^{d3}, R^{c4}, R^{d4}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4}, en donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10}-alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-10}-alquilo C_{1-4}, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4} y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c} y R^{d} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$,

$C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionado independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-6 miembros, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3

sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

o cualquiera de R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-6 miembros, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

cada uno de R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde dichos alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, alquilamino C_{1-4} y di(alquilo C_{1-4})amino;

n es 1 o 2;

p es 1, 2 o 3; y

q es 1 o 2;

en donde cualquier grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros mencionado anteriormente comprende opcionalmente 1, 2 o 3 sustituyentes oxo, en donde cada sustituyente oxo que está presente está sustituido en un átomo de carbono, de nitrógeno o de azufre que forma anillo del grupo heterocicloalquilo de 4-10 o 4-7 miembros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es O.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es NR^4.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CR^5; X es N; e Y es CR^7.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es N; X es N; e Y es CR^7.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CR^5; X es CR^6; e Y es N.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CR^5; X es CR^6; e Y es CR^7.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es N; X es CR^6; e Y es CR^7.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H y R^3 es H.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H y R^3 es alquilo C_{1-4}.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H y R^3 es metilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H y R^3 es haloalquilo C_{1-4}.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es H y R^3 es trifluorometilo.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 1.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde n es 2.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10}, fenilo, $-(CR^8R^9)_pOC(O)R^{10}$, $-(CR^8R^9)_p$ $NR^{11}R^{12}$ o $-(CR^8R^9)_pC(O)NR^{11}R^{12}$, en donde dichos alquilo C_{1-10}, cicloalquilo C_{3-10} y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4}.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es alquilo C_{1-10}.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es H.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es H.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 6-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 es H.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es diferente de H.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es alquilo C_{1-4}, $NR^{13}R^{14}$ u OR^{15}.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es $NR^{13}R^{14}$

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es NH_2.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es alquilo C_{1-4}.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 7-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^7 es OR^{15}.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es cicloalquilo C_{3-10}.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es arilo C_{6-10}.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es fenilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es fenilo, adamantanilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinilo o piridilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos uno de R^A, R^B, R^C y R^D es diferente de hidrógeno.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde al menos dos de R^A, R^B, R^C y R^D son diferentes de hidrógeno.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es Cy^1.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o pirazolilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es 3-metil-1H-pirazol-1-ilo.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H.

44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$,

$S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ o $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ o $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es halo.

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

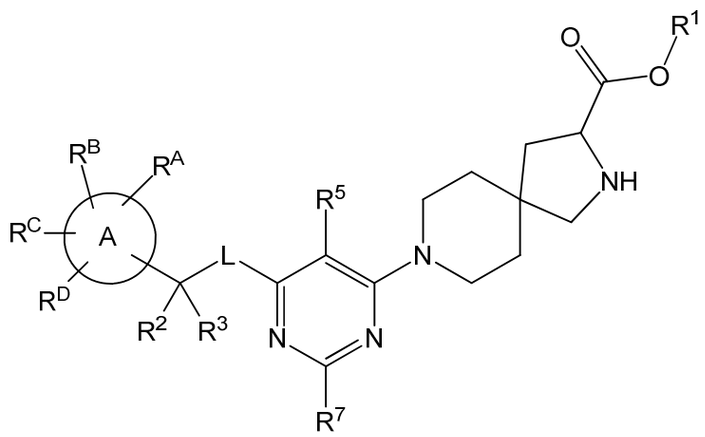
50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ o $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,

$S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

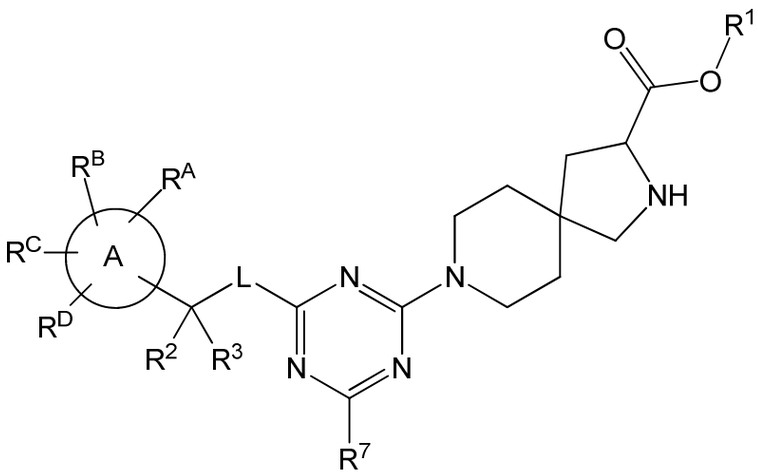
52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ o $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de arilo C_{6-10}, cicloalquilo C_{3-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IIa:



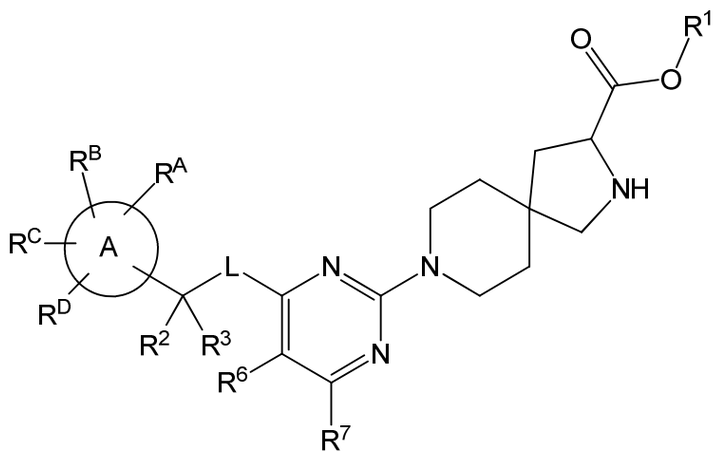
IIa.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IIb:



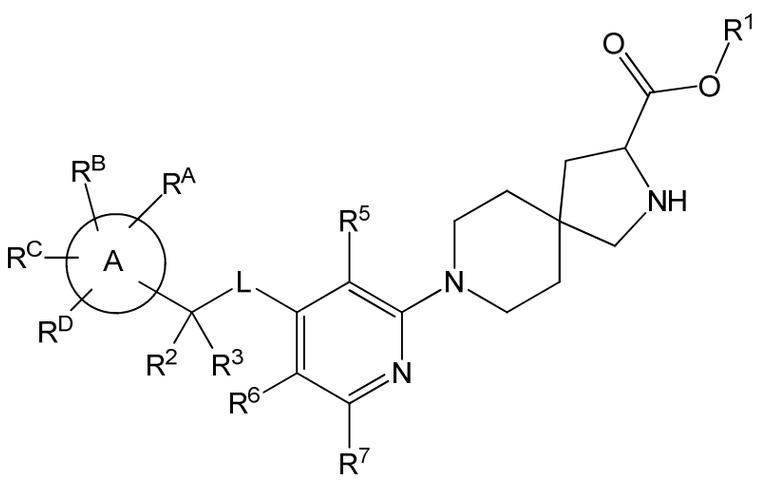
IIb.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IIc:



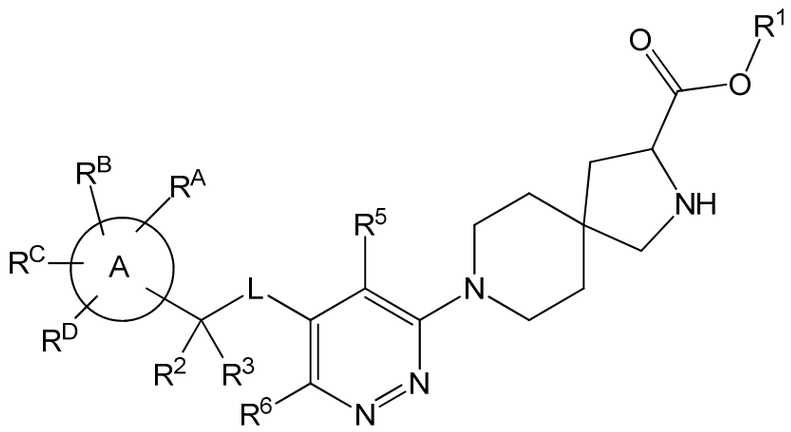
IIc.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IId:



IId.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IIe:



IIe.

58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-57, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es O.

59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-57, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es NR_4.

60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-59, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es H.

61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-60, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3 y R^3 es H.

62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-61, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

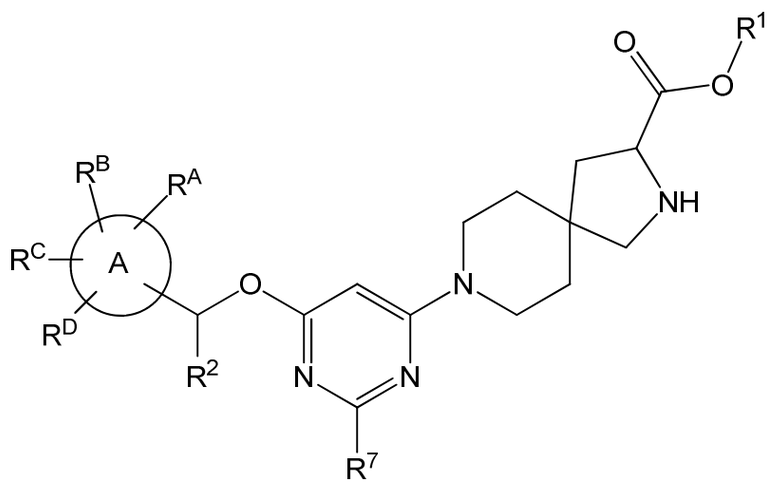
69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-68, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-69, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

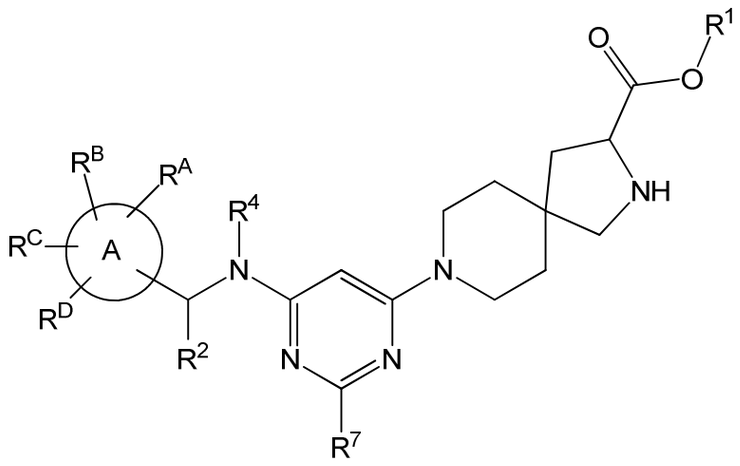
71. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es H.

72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 53-71, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^6 es H.

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb.

74. El compuesto de la reivindicación 73, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3.

75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73 y 74, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-75, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-75, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-75, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

79. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-75, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

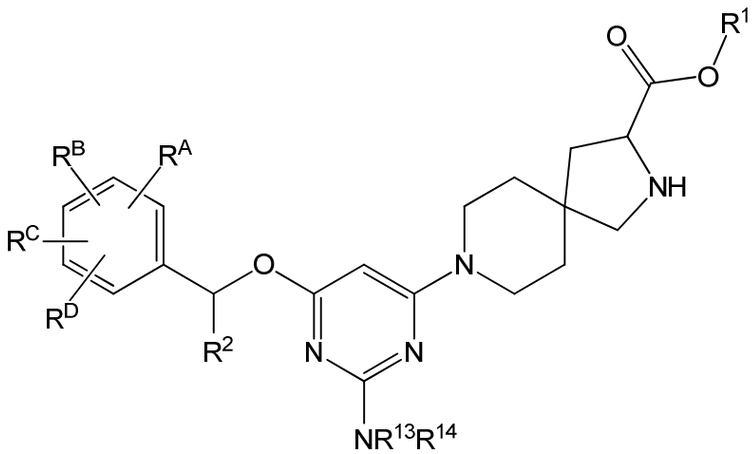
80. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-79, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

81. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-79, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

82. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-81, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 73-82, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

84. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula IV:



IV.

85. El compuesto de la reivindicación 84, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3.

86. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84 y 85, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo $C_{1\text{-}10}$.

87. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5-10 miembros que está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

88. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

89. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o arilo $C_{6\text{-}10}$ opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

90. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

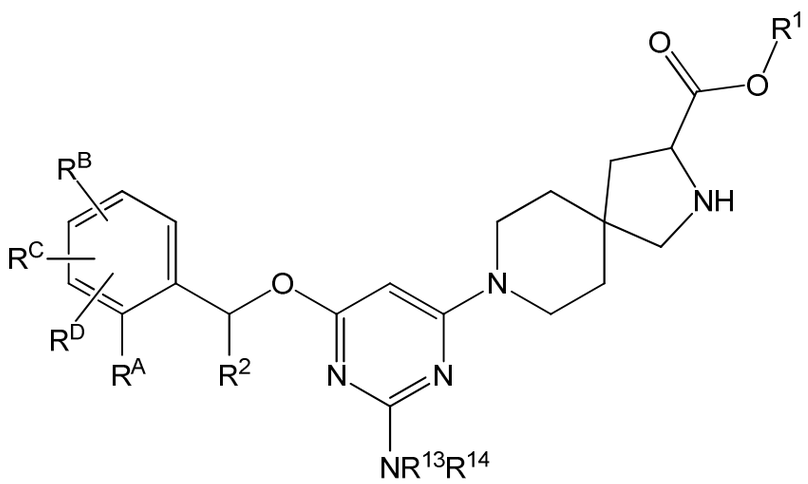
91. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

92. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-90, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

93. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-92, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

94. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 84-93, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

95. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula Va:



Va.

96. El compuesto de la reivindicación 95, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3.

97. El compuesto de la reivindicación 95 o 96, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

98. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

99. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

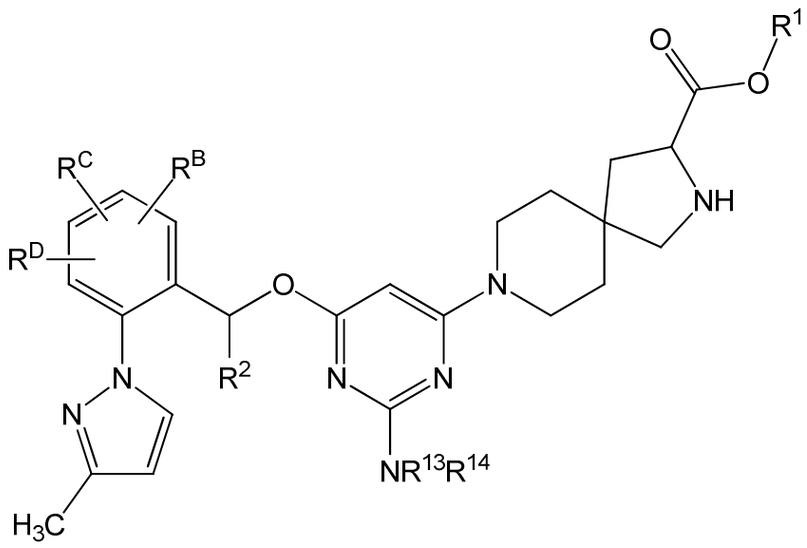
100. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

101. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-97, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^A es o fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

102. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

103. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 95-101, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

104. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula VI:



VI.

105. El compuesto de la reivindicación 104, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3.

106. El compuesto de la reivindicación 104 o 105, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

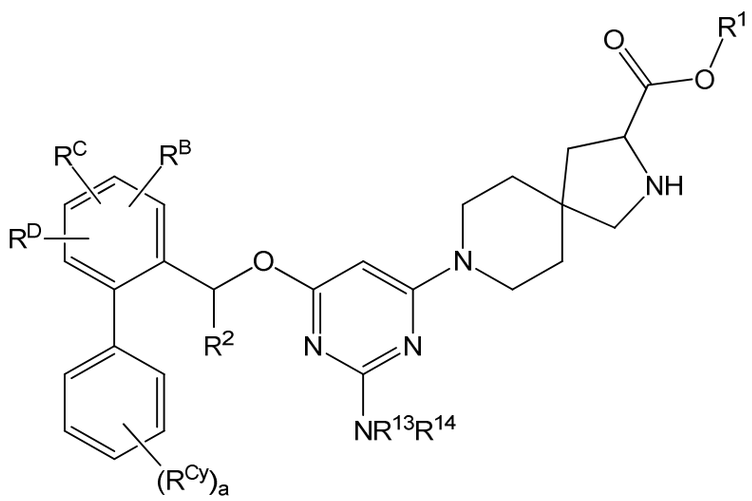
107. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 104-106, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

108. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 104-106, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

109. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 104-108, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

110. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 104-109, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

111. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene la fórmula VII:



VII

en donde a es 0, 1, 2 o 3.

112. El compuesto de la reivindicación 111, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es CF_3.

113. El compuesto de la reivindicación 111 o 112, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-10}.

114. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 111-113, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es Cy^2.

115. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 111-113, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^B es H, halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, CN, OR^{a3}, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ o $C(O)OR^{a3}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y alquenilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, haloalquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3},

$C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

116. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 111-115, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^C es H.

117. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 111-116, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^D es H.

118. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 111-117, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{Cy} es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en donde dichos alquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

119. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-118, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el carbono quiral al cual $–C(O)OR^1$ está unido tiene una configuración *S*.

120. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-110, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el carbono al cual $–R^2$ está unido tiene una configuración *R*.

121. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

ácido (3S)-8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfinil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il) etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-

(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoxazol-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(acetamidometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-

bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(2-acetamidoetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(aminometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-

3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-carboxipropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2-carboxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(trifluorometil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-ciano-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-carbamoil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-carboxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(propoxicarbonil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(butoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isobutoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((ciclopentiloxi)carbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-but-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-2-carboxivinil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-((E)-2-carboxivinil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((E)-2-carboxivinil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(2-carboxietil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(2-carboxietil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-carboxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(hidroximetil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-((dimetilamino)metil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metil pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-

metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2',4'-dimetoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2',4',6'-trimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-metilpirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metoxicarbonil)-3-(3-metil-

1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-metil-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-fenoxipirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-(ciclobutanocarboxamido)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(propilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(butilsulfonil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(aminometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-(acrilamidometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(6-(1-((1r,3r,5S,7S)-adamantan-2-il)etoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((1r,3r,5S,7S)-adamantan-2-ilmetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-amino-6-((naftalen-2-ilmetil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-(([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)amino)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-(([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)amino)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-amino-6-(((R)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 8-(4-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((2-fenoxi-6-(piperidin-1-il)bencil)amino)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(6-(((3S,5S)-adamantan-1-ilmetil)amino)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(6-((1-((1R,3S,5S)-adamantan-1-il)etil)amino)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(5-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(4-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-6-fenoxipirimidin-2-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(2-amino-6-(1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isoxazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]tiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-

carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indol-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(3'-acetoxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-2H-cromen-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-(metiltio)quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (3S)-8-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(piridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(piridin-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-

carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinoxalin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinazolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(piperidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzofuran-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxocroman-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-il)
fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-

il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido 9-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-2-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((4-(3-metil-1H-indazol-6-il)fenoxi)metil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]tiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(4-(1H-indazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[d]isotiazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-amino-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(3'-acrilamido-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-

il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-propil-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-4-((E)-prop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(propilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(butilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-(metiltio)quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2,5-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2,6-dibromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(etoxicarbonil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-((E)-prop-1-en-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-

propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-etil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-butil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-vinilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-((E)-but-1-en-1-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(isoquinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(4-etoxi-4-oxobutil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(4-etoxi-4-oxobutil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-ciano-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(aminometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinoxalin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(4'-(acetamidometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(4'-(2-acetamidoetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-7-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(4-(1H-indol-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(etoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

ácido 2'-((R)-1-((2-amino-6-((S)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-5'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;

8-(6-((R)-1-(3'-(acrilamidometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo

8-(2-amino-6-((R)-1-(2'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((1R)-1-(4-(1,2-dihidroxietil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(aminometil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-((E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(3-etoxi-3-oxopropil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(quinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de

(3S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(4-(acetamidometil)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-((2-oxotetrahidrofuran-3-il)tio)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-3''-(metilsulfonil)-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metilsulfonil)-5-(quinolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

ácido 3'-((S)-1-((2-amino-6-((R)-3-(etoxicarbonil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)pirimidin-4-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-4'-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(quinazolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dicloro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-octilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato (S)-pentilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato (S)-ciclohexilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-neopentilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-butilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-propilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-

terc-butilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(dimetilamino)-2-oxoetilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-2-(((R)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)etilo; y

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (3S)-1-(pivaloiloxi)etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

122. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-

3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-

2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5-dicloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etoxi-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-

carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-difluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3',5'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato

de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluoro-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',5'-dicloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-etoxi-4'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo; y

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-

2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

123. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(benciloxi)-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-

carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isobutoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-

il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(neopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-bis(hidroximetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(prop-1-en-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(naftalen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metiltiazol-5-il)fenil)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N-metilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N,N-dimetilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-bromo-2-(piperazin-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-amino pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (R)-8-(2-amino-6-((S)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (R)-8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (R)-8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

ácido (S)-8-(2-amino-6-((R)-1-(2-etil-4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxílico;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3',4',5'-trifluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-5'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato

de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-ciclopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-cloro-4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(benzo[d]tiazol-5-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(naftalen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(terc-butil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1H-indazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-isopropilpiridin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4-(naftalen-2-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(benciloxi)-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-isopropoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-butoxi-3'-fluoro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(ciclopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(morfolina-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-etil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2-etil-4-(3-fluoroquinolin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-fluoroquinolin-6-il)-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(2-metiltiazol-5-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dietilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-((2-morfolinoetil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-

2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-(dimetilcarbamoil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N-metilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(N,N-dimetilsulfamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(dietilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isobutoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-4'-(neopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(4-ciclopropilpiperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(cinnolin-6-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(2-(3-(terc-butil)-1H-pirazol-1-il)-4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3,4-dimetil-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-propoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-([1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(6-((R)-1-([1,1':3',1''-terfenil]-4'-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)etoxi) pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(croman-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)-4'-metil-3-(3-metil-1H-

pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-(hidroximetil)-3'-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4-cloro-2-(pirazin-2-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((S)-1-(3',4'-bis(hidroximetil)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-etilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-terc-butilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-metilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(3',4'-dimetil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5] decano-3-carboxilato de (S)-propilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo;

8-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(4'-isopropoxi-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro [4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-isopropilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(4'-cloro-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-ciclopentilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-propilo;

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-metilo; y

8-(2-amino-6-((R)-1-(5-cloro-3'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-3-carboxilato de (S)-metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

124. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-123, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

125. Un método de inhibir TPH1 que comprende poner en contacto dicha TPH1 con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-123, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

126. Un método para disminuir serotonina periférica en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-123, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

127. Un método para tratar o prevenir una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad se selecciona de enfermedad ósea, enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, enfermedad pulmonar, enfermedad gastrointestinal, enfermedad del hígado, cáncer y enfermedad inflamatoria, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-123, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

128. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad ósea es osteoporosis, síndrome pseudoglioma la osteoporosis (OPPG), osteopenia, osteomalacia, osteodistrofia renal, enfermedad de Paget, fractura ósea y metástasis

ósea.

129. El método de la reivindicación 128 en donde dicha osteoporosis es osteoporosis primaria de tipo 1.

130. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad cardiovascular es hipertensión arterial pulmonar (PAH).

131. El método de la reivindicación 130 en donde dicha PAH es hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH).

132. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad metabólica es diabetes o hiperlipidemia.

133. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o embolia pulmonar.

134. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad gastrointestinal es enfermedad del intestino irritable (IBD), colitis, emesis inducida por quimioterapia, diarrea, síndrome carcinoide, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, dolor abdominal, dispepsia, constipación, intolerancia a la lactosa, MEN tipos I y II, síndrome de Ogilvie, síndrome de cólera pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, esclerodermia, trastorno de somatización, síndrome de Zollinger-Ellison u otra afección inflamatoria gastrointestinal.

135. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad hepática es enfermedad crónica del hígado.

136. El método de la reivindicación 127 en donde dicho cáncer es cáncer de hígado, cáncer de mama, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, tumores neuroendocrinos, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de huesos o cáncer de la sangre.

137. El método de la reivindicación 127 en donde dicha enfermedad inflamatoria es inflamación alérgica de las vías respiratorias.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 22-03-16
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/10

(71) Solicitante(s): **KAROS PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): DE LOMBAERT, Stéphane; GOLDBERG, Daniel R.; BRAMELD, Kenneth; SJOGREN, Eric Brian y SCRIBNER, Andrew.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	*(33)* ***País***
	61/874,545	06-09-13	US
	61/899,943	05-11-13	US
	62/004,385	29-05-14	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-09-14
No. de solicitud: ***PCT/US2014/054202***

(87) Publicación internacional
Fecha: 12-03-15
No. Publicación: ***WO 2015/035113 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA.**

(57) Resumen:

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos espirocíclicos que son inhibidores de triptófano hidroxilasa (TPH), particularmente la isoforma 1 (TPH1), que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con serotonina periférica, incluso, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, inflamatorias, metabólicas y de baja masa ósea, así como síndrome de serotonina y cáncer.

Sector: Preparaciones médicas, química orgánica, heterociclos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 22-03-16
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/10

(71) Solicitante(s): **KAROS PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): DE LOMBAERT, Stéphane; GOLDBERG, Daniel R.; BRAMELD, Kenneth; SJOGREN, Eric Brian y SCRIBNER, Andrew.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/874,545	06-09-13	US
	61/899,943	05-11-13	US
	62/004,385	29-05-14	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 05-09-14
No. de solicitud: ***PCT/US2014/054202***

(87) Publicación internacional
Fecha: 12-03-15
No. publicación: ***WO 2015/035113 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 471/10
(22) Fecha de solicitud: 22-03-16	(71) Solicitante(s): **KAROS PHARMACEUTICALS, INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/874,545 06-09-13 US 61/899,943 05-11-13 US 62/004,385 29-05-14 US	(72) Inventor(es): DE LOMBAERT, Stéphane; GOLDBERG, Daniel R.; BRAMELD, Kenneth; SJOGREN, Eric Brian y SCRIBNER, Andrew.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05-09-14 No. de solicitud: ***PCT/US2014/054202***	(87) Publicación internacional Fecha: 12-03-15 No. publicación: ***WO 2015/035113 A1***
54) Titulo: **"COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA"**	

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a compuestos espirocíclicos que son inhibidores de triptófano hidroxilasa (TPH), particularmente la isoforma 1 (TPH1), que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con serotonina periférica, incluso, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, inflamatorias, metabólicas y de baja masa ósea, así como síndrome de serotonina y cáncer.

Sector: Preparaciones médicas, química orgánica, heterociclos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 March 2015 (12.03.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/035113 A1

(51) **International Patent Classification**:
C07D 471/10 (2006.01) ***A61P 1/00*** (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) ***A61P 29/00*** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/US2014/054202

(22) **International Filing Date**:
5 September 2014 (05.09.2014)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/874,545 6 September 2013 (06.09.2013) US
61/899,943 5 November 2013 (05.11.2013) US
62/004,385 29 May 2014 (29.05.2014) US

(71) **Applicant**: **KAROS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 5 Science Park, Suite 2, New Haven, Connecticut 06511 (US).

(72) **Inventors**: **DE LOMBAERT, Stéphane**; 17 Hunting Ridge Farms Road, Branford, Connecticut 06405 (US). **GOLDBERG, Daniel R.**; 31 Highland Avenue, Redding, Connecticut 06896 (US). **BRAMELD, Kenneth**; 345 Camino Al Lago, Menlo Park, California 94027 (US). **SJOGREN, Eric Brian**; 442 Dell Avenue, Mountain View, California 94043 (US). **SCRIBNER, Andrew**; 4205 Ellisfield Drive, Durham, North Carolina 27705 (US).

(74) **Agent**: **GODDARD, Christine, A.**; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, Minnesota 55440-1022 (US).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2015/035113 A1

(54) **Title**: SPIROCYCLIC COMPOUNDS AS TRYPTOPHAN HYDROXYLASE INHIBITORS

(57) **Abstract**: The present invention is directed to spirocyclic compounds which are inhibitors of tryptophan hydroxylase (TPH), particularly isoform 1 (TPH1), that are useful in the treatment of diseases or disorders associated with peripheral serotonin including, for example, gastrointestinal, cardiovascular, pulmonary, inflammatory, metabolic, and low bone mass diseases, as well as serotonin syndrome, and cancer.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
382190003WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2014/054202	5 September 2014 (05-09-2014)	6 September 2013 (06-09-2013)
Applicant		
KAROS PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/054202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/10 A61K31/438 A61P9/00 A61P19/00 A61P1/00
A61P29/00 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIN H ET AL: "Substituted 3-(4-(1,3,5-triazin-2-yl)-phenyl)-2-aminopropanoic acids as novel tryptophan hydroxylase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 17, September 2009 (2009-09), pages 5229-5232, XP026458597, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-07-08] cited in the application page 5229, abstract; page 5230, fiigure 1; page 5231, tables 1, 2 ----- -/--	1, 125-134

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 2014	02/12/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, Christian

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHI ZHI-CAI ET AL: "Modulation of peripheral serotonin levels by novel tryptophan hydroxylase inhibitors for the potential treatment of functional gastrointestinal disorders", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, no. 13, 10 July 2008 (2008-07-10) , pages 3684-3687, XP002497512, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM800338J [retrieved on 2008-06-17] cited in the application page 3684, abstract; page 3685, tables 1, 2; page 3686, tables 3, 4, 5	1, 125-134
A	LIU QINGYUN ET AL: "Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 325, no. 1, April 2008 (2008-04), pages 47-55, XP009104653, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.107.132670 cited in the application page 47, abstract; page 50, figure 2	1, 125-134
A	WO 2010/046109 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SCHUNK STEFAN [DE]; REICH MELANIE [DE]; HENNIG) 29 April 2010 (2010-04-29) page 2, lines 10-19 page 3, lines 20-30 claims 15,17,18	1,124, 127-137
A	WO 2012/048222 A1 (ABBOTT LAB [US]; CALDERWOOD DAVID J [US]; WILSON NOEL S [US]; COX PHIL) 12 April 2012 (2012-04-12) pages 143-146, examples C.1.37 to C.1.46; page 150, examples C.1.58 and C.1.59; page 178, example Q.1.3; page 211, example #5; claims 1,27,29,30,31,33,35,36	1,124, 127-137
A	US 2010/331294 A1 (BLACK LAWRENCE A [US] ET AL) 30 December 2010 (2010-12-30) page 24, example 34; paragraph [0209]	1, 127-134

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/100412 A1 (MERCK & CO INC [US]; RIVKIN ALEXEY A [US]) 21 August 2008 (2008-08-21) page 20, examples 2, 3, 4; page 21, example 6; claims 1,11,13	1,124
A	WO 2011/103196 A1 (AMGEN INC [US]; BREGMAN HOWARD [US]; BUCHANAN JOHN L [US]; CHAKKA NAGA) 25 August 2011 (2011-08-25) page 95, example 5	1

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/054202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010046109 A1	29-04-2010	AR 073919 A1	09-12-2010
		AU 2009306723 A1	29-04-2010
		CA 2741349 A1	29-04-2010
		DK 2356101 T3	27-05-2013
		EP 2356101 A1	17-08-2011
		ES 2409109 T3	25-06-2013
		HR P20130423 T1	30-06-2013
		JP 2012506396 A	15-03-2012
		PT 2356101 E	03-06-2013
		SI 2356101 T1	30-04-2013
		TW 201022267 A	16-06-2010
		US 2010173889 A1	08-07-2010
		WO 2010046109 A1	29-04-2010
WO 2012048222 A1	12-04-2012	AR 083358 A1	21-02-2013
		AU 2011311867 A1	18-04-2013
		CA 2813437 A1	12-04-2012
		CN 103442568 A	11-12-2013
		CO 6731080 A2	15-08-2013
		CR 20130206 A	07-08-2013
		EP 2624698 A1	14-08-2013
		GT 201300091 A	11-07-2014
		JP 2013539762 A	28-10-2013
		KR 20140005882 A	15-01-2014
		PE 02452014 A1	30-03-2014
		SG 189837 A1	28-06-2013
		TW 201219398 A	16-05-2012
		US 2012122846 A1	17-05-2012
		UY 33659 A	30-04-2012
		WO 2012048222 A1	12-04-2012
US 2010331294 A1	30-12-2010	NONE	
WO 2008100412 A1	21-08-2008	AU 2008216842 A1	21-08-2008
		CA 2676920 A1	21-08-2008
		EP 2120573 A1	25-11-2009
		JP 2010518083 A	27-05-2010
		US 2010041680 A1	18-02-2010
		WO 2008100412 A1	21-08-2008
WO 2011103196 A1	25-08-2011	AU 2011218167 A1	06-09-2012
		CA 2789711 A1	25-08-2011
		EP 2536689 A1	26-12-2012
		JP 2013519732 A	30-05-2013
		US 2013131035 A1	23-05-2013
		WO 2011103196 A1	25-08-2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2014/054202	05.09.2014	06.09.2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/10 A61K31/438 A61P9/00 A61P19/00 A61P1/00 A61P29/00 A61P35/00

Applicant
KAROS PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	see form PCT/ISA/210	Telephone No. +49 30 25901-0

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-137
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-137
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-137
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

Reference is made to the following documents:

D1 JIN H ET AL: "Substituted 3-(4-(1,3,5-triazin-2-yl)-phenyl)-2-aminopropanoic acids as novel tryptophan hydroxylase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 17, September 2009 (2009-09), pages 5229-5232, XP026458597, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-07-08] cited in the application

D2 SHI ZHI-CAI ET AL: "Modulation of peripheral serotonin levels by novel tryptophan hydroxylase inhibitors for the potential treatment of functional gastrointestinal disorders", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, no. 13, 10 July 2008 (2008-07-10), pages 3684-3687, XP002497512, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM800338J [retrieved on 2008-06-17] cited in the application

D3 LIU QINGYUN ET AL: "Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 325, no. 1, April 2008 (2008-04), pages 47-55, XP009104653, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/JPET.107.132670 cited in the application

D4 WO 2010/046109 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; SCHUNK STEFAN

[DE]; REICH MELANIE [DE]; HENNIG) 29 April 2010 (2010-04-29)

D5 WO 2012/048222 A1 (ABBOTT LAB [US]; CALDERWOOD DAVID J [US]; WILSON NOEL S [US]; COX PHIL) 12 April 2012 (2012-04-12)

D6 US 2010/331294 A1 (BLACK LAWRENCE A [US] ET AL) 30 December 2010 (2010-12-30)

D7 WO 2008/100412 A1 (MERCK & CO INC [US]; RIVKIN ALEXEY A [US]) 21 August 2008 (2008-08-21)

D8 WO 2011/103196 A1 (AMGEN INC [US]; BREGMAN HOWARD [US]; BUCHANAN JOHN L [US]; CHAKKA NAGA) 25 August 2011 (2011-08-25)

2. Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT

Claims 125-137 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can depend on the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment of the human or animal body, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for use in a first or further medical treatment.

3. Novelty

Claim 1, like all compound claims on file, is directed to compounds where a six-membered aryl or N-heteroaryl ring is attached to an N-hetero spiro system that has a carboxylic acid or ester group bound to a carbon atom of the outermost spiro ring, the N-heteroring being substituted by a substituted two-atom linker in meta-position.

The compounds disclosed in D1 to D3 do not have a spiro group.

The compounds disclosed in D4 to D8, if they have a spiro moiety, do not carry a carboxy group on the spiro moiety.

Therefore the subject-matter of all claims on file is considered novel.

4. Inventive step

According to the description, the problem underlying the present application is to

provide further compounds that are inhibitors of tryptophan hydroxylase (TPH), thus being useful in the treatment of various diseases and disorders.

D1 to D3 are relevant prior art since they disclose compounds which are said to be useful for the treatment of various gastrointestinal disorders because of their tryptophan hydroxylase-inhibitory activity.

D4 discloses compounds structurally similar to the present ones, however, if a spiro system is present, it cannot carry a carboxy group. These compounds are useful in the treatment of e.g. gastrointestinal and inflammatory diseases.

D5 discloses compounds structurally similar to the present ones, however, if a spiro system is present, no carboxy group as substituent at a carbon atom of the spiro group is disclosed. These compounds are said to be useful in the treatment of various diseases, e.g. cancer and inflammatory bowel disease.

D6 discloses compounds, at least one of them being structurally related to the present ones, but having not moiety L, no ring A, and no carboxy group at the spiro system. The compounds are said to be useful in the treatment of e.g. inflammation and gastrointestinal dysfunction.

D7 discloses compounds structurally similar to the present ones, however, if a spiro system is present, no carboxy group as substituent at a carbon atom of the spiro group is disclosed. These compounds are said to be useful in the treatment of Alzheimer's disease, dementia and related diseases.

D8 discloses compounds for treating pain; one of the compounds disclosed in D8 is structurally similar to the present ones, but there is no carboxy group at the spiro system.

(In all cases, please see the relevant passages indicated in the international search report.)

On the one hand, any of the documents D1 to D3 is relevant as to the problem to be solved since these documents all disclose compounds being structurally related to the present ones, and they appear to exhibit an overall pharmacological profile similar to the present compounds. However, none of the D1 to D3 compounds has a spiro system. Starting from any of D1 to D3, the skilled person probably would not have arrived at the present compounds since a spiro system was neither disclosed nor foreshadowed in any of D1 to D3. So it appears that the present compounds are structurally non-obvious over the disclosures of D1 to D3.

On the other hand, all of the documents D4 to D8 disclose compounds that are structurally similar to the present compounds; and the compounds of D4, D5, D6 and D8 exhibit at least one or some of the desired pharmacological activities. However, in

all these cases the overall pharmacological profile appears to be different from that of the present compounds so that it appears that the novelty feature, namely the carboxy group at the spiro system, may influence said profile. Since it was not foreseeable that the carboxy substituent would alter the overall properties of the D4 to D8 compounds, the introduction of carboxy (or ester) must be considered to be non-obvious.

Moreover, any combination of the technical teaching of any of the documents D1 to D3 (essentially equivalent, no spiro moiety, all disclosing the desired activity) with any of the documents D4 to D6 and D8 (having a spiro moiety, bot no carboxy group, similar activity) would certainly not have been considered by the skilled person since there would have been no incentive to combine the structures of any of D1 to D3 with the structures of any of D4 to D6 and D8 in the expectation of success, i.e. to obtain compounds with the desired activity.

So it appears that the technical problem defined above has been solved in a non-obvious way so that the subject-matter of the claims on file is to be considered as to involve an inventive step.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Medical use claim 125 is not acceptable under Article 6 PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition.

The objection could be overcome by either introducing into the claim a list of pathological conditions (diseases) cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional condition/s would fall within the functional definition. It is noted that a respective list of diseases is already contained in the claims so that claim 125 would become obsolete.

COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE TRIPTÓFANO HIDROXILASA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos espirocíclicos que son inhibidores de triptófano hidroxilasa (TPH), particularmente la isoforma 1 (TPH1), que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con serotonina periférica, incluso, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, pulmonares, inflamatorias, metabólicas y de baja masa ósea, así como síndrome de serotonina y cáncer.

SECTOR: Preparaciones médicas, química orgánica, heterocíclos.