

INHIBIDORES ESPIROCÍCLICOS SUSTITUIDOS DE LA AUTOTAXINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 U.S.C. 119(e) de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/975.123, presentada el 4 de abril de 2014 y titulada "Inhibidores Espirocíclicos Sustituídos De La Autotaxina Y Su Preparación Y Uso En El Tratamiento De Enfermedades Dependientes O Mediadas Por LPA". La totalidad del contenido de la solicitud anteriormente mencionada se incorpora aquí por referencia.

CAMPO Y ANTECEDENTES

La autotaxina (ATX) es una enzima secretada de la familia de las pirofosfatasa/fosfodiesterasa ectonucleótidas, y también se conoce como Pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 nucleótida (ENPP-2 o NPP2, por sus siglas en inglés). ATX juega un papel en el direccionamiento de condiciones patológicas, incluyendo la fibrosis, inflamación artrítica, neurodegeneración, dolor neuropático, y el cáncer. ATX es el regulador fundamental de la conversión de la Lisofosfatidilcolina (LPC, por sus siglas en inglés) a Ácido Lisofosfatídico (LPA, por sus siglas en inglés). LPA es un lípido bioactivo que afecta a la migración, la proliferación y la supervivencia de varios tipos de células.

Se ha demostrado que la inhibición de ATX reduce los niveles de LPA en configuraciones patológicas. La reducción de LPA puede proporcionar beneficios terapéuticos en enfermedades con necesidades médicas insatisfechas, incluyendo el cáncer, homing de linfocitos, la inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), trombosis, y prurito colestásico que son causadas, mediadas y/o propagadas por el aumento de los niveles de LPA y/o activación de ATX.

Las enfermedades fibróticas son crónicas, debilitantes y con frecuencia patologías letales impulsadas por una respuesta desregulada en el tejido o lesión de órganos. La fibrosis puede desarrollarse en el hígado, riñón, pulmón, dermis, el sistema vascular, el intestino y otros sitios. La fibrosis se desarrolla debido a la acción de las vías incluyendo factores de crecimiento, citocinas, integrinas y lípidos.

ATX, LPA, y las vías del Receptor de LPA (LPAR, por sus siglas en inglés) han estado implicados en la enfermedad fibrótica. Por ejemplo, estudios de perfiles muestran niveles incrementados de ATX, LPA y LPAR en varios modelos de roedores de la fibrosis y en los fluidos de pacientes humanos y tejido de biopsia. El LPA puede inducir proliferación, supervivencia, y respuestas quimiotácticas en las líneas celulares transformadas,

indicando que LPA puede ejercer respuestas pro-inflamatorias y pro-fibróticas en las células que se saben que son críticas en la enfermedad fibrótica, incluyendo: fibroblastos, células musculares lisas, macrófagos, células epiteliales y endoteliales y leucocitos. Modelos de ratones con genes dirigidos han implicado LPRAs en la patogénesis de la fibrosis. Los inhibidores de LPAR indican que el antagonismo de los receptores dentro de esta vía bloqueó o invirtió la fibrosis en el pulmón, hígado, riñón y piel en los roedores. Estudios de orientación específica de genes del tipo celular han demostrado que ATX juega un papel en el desarrollo de la fibrosis pulmonar y la artritis inflamatoria.

ATX y LPA también han estado implicados en la progresión tumoral y la metástasis. ATX puede ser responsable de un aumento de los niveles de LPA en la ascitis y en el plasma de pacientes con cáncer de ovario ya que ATX convierte LPC a LPA. Los niveles aumentados de LPA, la expresión alterada del receptor y las respuestas alteradas a LPA pueden contribuir a la iniciación, progresión o evolución del cáncer de ovario. LPA también se ha relacionado con los cánceres de próstata, de mama, melanoma, cabeza y cuello, colon, cerebro y de tiroides.

Se ha demostrado que LPA promueve la supervivencia del tumor celular, la proliferación, la invasión y la migración en los tejidos vecinos, lo que puede resultar en la formación de metástasis. Además, LPA promueve la remodelación del citoesqueleto que puede mejorar las propiedades migratorias e invasivas de las células, lo cual puede contribuir a la metástasis del cáncer. Estos procesos biológicos y pato-biológicos de LPA se inician a través de la activación de los receptores acoplados a la proteína G.

Análisis del transcriptoma de más de 350 tejidos normales y más de 1.700 tejidos malignos demuestran que ATX se expresa en una variedad de carcinomas y sarcomas, lo que subraya la contribución potencial de LPA para la enfermedad metastásica.

Por consiguiente, al momento de tratar pacientes con enfermedades, como el cáncer, homing de linfocitos, inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y prurito colestásico, es deseable reducir los niveles de LPA. Esto se puede lograr a través de la inhibición de las enzimas implicadas en la biosíntesis de LPA, como ATX.

Ya que ATX se expresa en los tumores y afecta a la proliferación de células tumorales y la invasión en los tejidos vecinos, ambos de los cuales pueden conducir a la formación de metástasis, ATX es un objetivo para la terapia anti-tumoral. Por otra parte, en la angiogénesis, ATX, tomada junto a otros factores anti-angiogénéticos, provoca la formación de vasos sanguíneos. La angiogénesis suministra los tumores con nutrientes

durante el crecimiento del tumor. Por lo tanto, la inhibición de la angiogénesis es un objetivo para la terapia anti-tumoral, lo que conduce a la inanición de un tumor.

ATX también ha estado implicada en el dolor neuropático inducido por lesión del nervio. La biosíntesis de LPA, a través de ATX, es la fuente de LPA para el dolor neuropático mediada por el receptor LPA1. Por lo tanto, la inhibición selectiva de la biosíntesis mediada por LPA-ATX puede representar un nuevo tratamiento para prevenir el dolor neuropático inducido por lesión en el nervio.

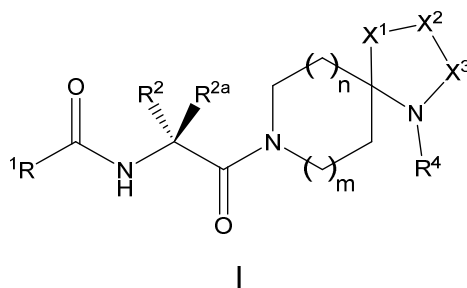
Varias publicaciones se refieren a compuestos que son capaces de inhibir la ATX, incluyendo: WO2013061297, WO2012166415, US20120100592, WO2012024620, WO2011116867, WO2011017350, WO2011006569, WO2010115491, WO2010115491, WO2010112124, WO2010112116, WO2010063352, US20100016258, y WO2009151644.

En consecuencia, sigue habiendo una necesidad de inhibidores de ATX que tienen el potencial de llegar a la clínica y obtener la aprobación reglamentaria para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de condiciones fisiológicas y/o pato-fisiológicas, tales como el cáncer, homing de linfocitos, inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y el prurito colestásico que son causadas, mediadas y/o propagadas por el aumento de los niveles de LPA y/o la activación de ATX.

RESUMEN

La presente invención incluye ciertos compuestos sustituidos descritos en la presente, sus sales, preparaciones de los mismos, composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos, y métodos de tratamiento de enfermedades, como el cáncer con los mismos.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables



en la que X¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₂, C=O, NR³, o O; X² se selecciona de alquilo C₁₋₂, C=O, NR³, u O; X³ se selecciona entre alquilo C₁₋₂, C=O, NR³, O u CR¹⁰R¹¹; R¹, R², R^{2a}, R⁴, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos; y

m y n se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 o 2. Cualquiera de los anteriores puede estar sustituido adicionalmente. Los compuestos de Fórmula I inhiben ATX.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son inhibidores de ATX. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de ATX.

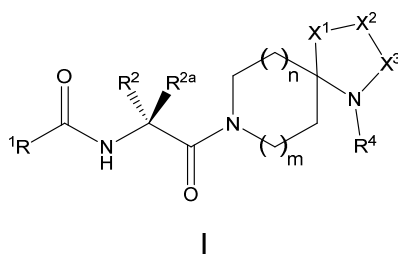
En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para el tratamiento de al menos uno de cáncer, homing de linfocitos, inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y prurito colestásico que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal del compuesto de Fórmula I que se une a e inhibe ATX, proporcionando una reducción en los niveles de LPA.

Las realizaciones de la presente invención incluyen los compuestos del presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cualquier forma física de los mismos, incluyendo los solvatos y los hidratos, preparación de los compuestos, intermedios y composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos y sales de los mismos de la Fórmula I, como se muestra a continuación y se define aquí.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C₁₋₂, C=O, NR³, u O;

X³ se selecciona independientemente entre uno o más de alquilo C₁₋₂, C=O, NR³, O, u CR¹⁰R¹¹;

m y n se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 o 2;

R^1 se selecciona del alquilo C_{0-12^-} , cicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , heterocicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , arilo- alquilo C_{0-12^-} , arilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , arilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo- alquilo C_{0-12^-} , heteroarilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , o heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G^1 ;

R^2 se selecciona de alquilo C_{0-12^-} , cicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , heterocicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , arilo- alquilo C_{0-12^-} , arilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , arilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo- alquilo C_{0-12^-} , heteroarilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , o heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G^2 ;

R^{2a} se selecciona de alquilo C_{0-12^-} , cicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , heterocicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , arilo- alquilo C_{0-12^-} , arilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , arilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo- alquilo C_{0-12^-} , heteroarilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , o heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G^{2a} ;

R^2 y R^{2a} son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R^2 y R^{2a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o $S(O)_{m1}$;

R^3 se selecciona del alquilo C_{0-12^-} , cicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , heterocicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , arilo- alquilo C_{0-12^-} , arilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , arilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo- alquilo C_{0-12^-} , heteroarilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , o heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G^3 ;

R^4 se selecciona del alquilo C_{0-12^-} , cicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , heterocicloalquilo C_{3-12^-} -alquilo C_{0-12^-} , arilo- alquilo C_{0-12^-} , arilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , arilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo- alquilo C_{0-12^-} , heteroarilo- cicloalquilo C_{3-12^-} , heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-12^-} o N-óxido de piridina, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G^4 ;

G^1 , G^2 , G^{2a} , G^3 , y G^4 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, $-PO(OR^{12})_2$, $-PO(OR^{12})R^{13}$, $-CONR^{12}OH$, $-alquilo\ C_{0-12}$, $-alquenilo\ C_{2-12}$, $-alquinilo\ C_{2-12}$, cicloalquilo C_{3-12} -alquilo C_{0-12} , heterocicloalquilo C_{3-12} -alquilo C_{0-12} , arilo-alquilo C_{0-12} , heteroarilo-alquilo C_{0-12} , $-O$ alquilo C_{0-12} , $-S(O)_{n1}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})C(O)OR^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})C(O)NR^{12}R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$, $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{16}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ o $-NR^{16}S(O)NR^{12}R^{13}$, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes Q^1 ;

Q^1 se selecciona de H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, $-PO(OR^{17})_2$, $-PO(OR^{17})R^{18}$, $NR^{17}R^{18}$, $-CONR^{17}OH$, alquilo $C_{0-12}-$, $-alqueno$ C_{2-12} , $-alquino$ C_{2-12} , arilo-alquilo $C_{0-12}-$, heteroarilo-alquilo $C_{0-12}-$, cicloalquilo C_{3-12} -alquilo $C_{0-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -alquilo $C_{0-12}-$, arilo-cicloalquilo $C_{0-12}-$, heteroarilo-cicloalquilo $C_{3-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -cicloalquilo $C_{3-12}-$, cicloalquilo C_{3-12} -cicloalquilo $C_{3-12}-$, alquilo C_{1-12} -heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, arilo-heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, heteroarilo-heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, $-O$ alquilo C_{0-12} , $-C(O)-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-C(O)-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-NR^{17}C(O)R^{18}$, $-NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}NR^{17}R^{18}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_{n3}S(O)_{n4}R^{17}$, $-NR^{21}C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{21}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ o $-NR^{21}S(O)NR^{17}R^{18}$, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes Q^2 ;

Q^2 se selecciona de uno o más de H, D, halo, $-CN$, $-oxo-$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, $-PO(OR^{27})_2$, $-PO(OR^{27})R^{28}$, $-CONR^{27}OH$, $-CONR^{27}R^{28}$ alquilo $C_{0-12}-$, $-alqueno$ C_{2-12} , $-alquino$ C_{2-12} , $-O$ alquilo C_{0-12} , arilo-alquilo $C_{0-12}-$, heteroarilo-alquilo $C_{0-12}-$, cicloalquilo C_{3-12} -alquilo $C_{0-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -alquilo $C_{0-12}-$, arilo-cicloalquilo $C_{0-12}-$, heteroarilo-cicloalquilo $C_{3-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -cicloalquilo $C_{3-12}-$, cicloalquilo C_{3-12} -cicloalquilo $C_{3-12}-$, alquilo C_{1-12} -heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, heterocicloalquilo C_{3-12} -heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, arilo-heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, heteroarilo-heterocicloalquilo $C_{3-12}-$, $-C(O)-C(O)NR^{27}R^{28}$, $-alquilo$ $C_{0-12}C(O)OR^{27}$, $-C(O)-C(O)OR^{27}$, $-OC(O)R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{28}$, $-NR^{27}C(O)OR^{28}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{28}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}C(O)R^{27}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}C(O)OR^{27}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}C(O)NR^{27}R^{28}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}S(O)_2NR^{27}R^{28}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}NR^{27}R^{28}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}OR^{27}$, $-(CR^{29}R^{30})_{n5}S(O)_{n6}R^{27}$, $-NR^{30}C(O)NR^{27}R^{28}$, $-NR^{30}S(O)_2NR^{27}R^{28}$ o $-NR^{30}S(O)NR^{27}R^{28}$ sustituyentes, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de H, alquilo $C_{1-6}-$, cicloalquilo C_{3-8} - alquilo $C_{0-6}-$, heterocicloalquilo C_{3-8} - alquilo $C_{0-6}-$, arilo-alquilo $C_{0-6}-$, arilo-cicloalquilo $C_{3-8}-$, arilo-heterocicloalquilo $C_{3-8}-$, heteroarilo-alquilo $C_{1-6}-$, heteroarilo-cicloalquilo $C_{3-8}-$ o heteroarilo-heterocicloalquilo $C_{3-8}-$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , y R^{30} se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de H, alquilo $C_{1-6}-$, cicloalquilo C_{3-8} - alquilo $C_{0-6}-$, heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo $C_{0-6}-$, arilo-alquilo $C_{0-6}-$, arilo-cicloalquilo $C_{3-8}-$, arilo-heterocicloalquilo $C_{3-8}-$, heteroarilo-alquilo $C_{1-6}-$, heteroarilo-cicloalquilo $C_{3-8}-$ o heteroarilo-heterocicloalquilo $C_{3-8}-$, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

$-NR^5R^6$ y $-NR^{12}R^{13}$ son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R^5 y R^6 , o R^{12} y R^{13} , respectivamente, se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho

anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m2};

–CR¹⁰R¹¹ y –CR¹⁴R¹⁵ son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R¹⁰ y R¹¹, o R¹⁴ y R¹⁵ respectivamente, se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S(O)_{m3};

–CR¹⁹R²⁰ es una estructura lineal, o, R¹⁹ y R²⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S(O)_{m4};

–NR¹⁷R¹⁸ es una estructura lineal, o, R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m5};

–CR²⁹R³⁰ es una estructura lineal, o, R²⁹ y R³⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m6};

–NR²⁷R²⁸ es una estructura lineal, o, R²⁷ y R²⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m7};

en el que m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, n1, n2, n3, n4, n5 y n6 se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 o 2;

o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R¹ se selecciona de uno de cicloalquilo C₃₋₈–, alquilo C₀₋₈–, heterocicloalquilo C₃₋₈–, alquilo C₀₋₈–, arilo–alquilo C₀₋₈–, o heteroarilo–alquilo C₀₋₈–;

G¹ se selecciona de uno de H, halo, –CN, –oxo–, –CF₃, –OCF₃, –OCHF₂, –NR⁵R⁶, –NO₂, –O alquilo C₀₋₈, –S(O)_{n1}R¹², –B(OH)₂, –alquilo C₀₋₈, –alquenilo C₂₋₈, –alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₀₋₈–, heterocicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₀₋₈–, arilo–alquilo C₀₋₈–, o heteroarilo–alquilo C₀₋₈–.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G¹ se selecciona de 0 a 3 de H, halo, –CN, –oxo–, –CF₃, –OCF₃, –OCHF₂, –NR⁵R⁶, –NO₂, –O alquilo C₀₋₈, –S(O)_{n1}R¹², –B(OH)₂, –alquilo C₀₋₈, –alquenilo C₂₋₈, –alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₀₋₈–, heterocicloalquilo C₃₋₈–alquilo C₀₋₈–, arilo–alquilo C₀₋₈–, o heteroarilo–alquilo C₀₋₈–.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^2 se selecciona de alquilo C_{0-8} -, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, o heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -;

R^{2a} es alquilo C_{0-8} -;

G^2 se selecciona de uno o más de H, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, o $-O$ alquilo C_{0-8} ;

R^2 y R^{2a} son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R^2 y R^{2a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, o N.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^2 se selecciona de 0 a 3 de H, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, o $-O$ alquilo C_{0-8}

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^3 se selecciona de alquilo C_{0-8} -, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, o heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -;

G^3 se selecciona de uno o más de H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NR^5R^6$, $-alquilo C_{0-8}$, $-alquenilo C_{2-8}$, $-alquinilo C_{2-8}$, $-O$ alquilo C_{0-8} , $-S(O)_{n1}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-C(O)OR^{12}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^3 se selecciona de 0 a 3 de H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NR^5R^6$, $-alquilo C_{0-8}$, $-alquenilo C_{2-8}$, $-alquinilo C_{2-8}$, $-O$ alquilo C_{0-8} , $-S(O)_{n1}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, o $-C(O)OR^{12}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^4 se selecciona del alquilo C_{0-8} -, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{3-8} -, heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, arilo-alquilo C_{0-8} -, heteroarilo-alquilo C_{0-8} -, heteroarilo-cicloalquilo C_{3-8} -, heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-8} -, o N-óxido de piridina;

G^4 se selecciona de uno o más de H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, $-CONR^{12}OH$, $-alquilo C_{0-8}$, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, arilo-alquilo C_{0-8} -, heteroarilo-alquilo C_{0-8} -, $-O$ alquilo C_{0-8} , $-S(O)_{n1}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}NR^{12}R^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}OR^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_{n1}S(O)_{n2}R^{12}$, o $-NR^{16}C(O)NR^{12}R^{13}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^4 se selecciona de 0 a 3 de H, D, halo, $-CN$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-oxo-$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, $-CONR^{12}OH$, $-alquilo C_{0-8}$, cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-8} -, arilo-alquilo C_{0-8} -, heteroarilo-alquilo C_{0-8} -, $-O$ alquilo C_{0-8} , $-S(O)_{n1}R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-NR^{12}C(O)OR^{13}$, $-(CR^{14}R^{15})C(O)R^{13}$, $-$

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S}(\text{O})_{n2}\text{R}^{12}$, o $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

Q^1 se selecciona de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo}-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, alquilo $\text{C}_{0-8}-$, arilo–alquilo $\text{C}_{0-8}-$, heteroarilo–alquilo $\text{C}_{0-8}-$, cicloalquilo C_{3-8} –alquilo $\text{C}_{0-8}-$, heterocicloalquilo C_{3-8} –alquilo $\text{C}_{0-8}-$, arilo–cicloalquilo $\text{C}_{0-8}-$, heteroarilo–cicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, heterocicloalquilo C_{3-8} –cicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, cicloalquilo C_{3-8} –cicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, alquilo C_{1-8} –heterocicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, heterocicloalquilo C_{3-8} –heterocicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, arilo–heterocicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, heteroarilo–heterocicloalquilo $\text{C}_{3-8}-$, $-\text{O}$ alquilo C_{0-8} , $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{n3}\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, o $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^1 se selecciona de uno de cicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, heterocicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, arilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$, o heteroarilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$;

G^1 se selecciona de uno de H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{oxo}-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}$ alquilo C_{0-6} , $-\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, alquilo C_{0-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, heterocicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, arilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$, o heteroarilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^1 se selecciona de 0 a 2 de H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{oxo}-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}$ alquilo C_{0-6} , $-\text{S}(\text{O})_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, alquilo C_{0-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, heterocicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, arilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$, o heteroarilo–alquilo $\text{C}_{0-6}-$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^2 se selecciona de alquilo $\text{C}_{0-6}-$, cicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$, o heterocicloalquilo C_{3-6} –alquilo $\text{C}_{0-6}-$;

R^{2a} es alquilo $\text{C}_{0-6}-$;

G^2 se selecciona de uno o más de H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, o $-\text{O}$ alquilo C_{0-6} ;

R^2 y R^{2a} son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R^2 y R^{2a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3-12 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, o N.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^2 y R^{2a} son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R^2 y R^{2a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 4-6

miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, o N.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^2 se selecciona de 0 a 2 de H, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, o $-\text{O}$ alquilo C_{0-6}

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^3 se selecciona de alquilo C_{0-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, o heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -;

G^3 se selecciona de uno o más de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo-}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{alquenilo } \text{C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo } \text{C}_{2-6}$, $-\text{O alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{S(O)}_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, o $-\text{C(O)}\text{OR}^{12}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^3 se selecciona de 0 a 2 de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo-}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{alquenilo } \text{C}_{2-6}$, $-\text{alquinilo } \text{C}_{2-6}$, $-\text{O alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{S(O)}_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, o $-\text{C(O)}\text{OR}^{12}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

R^4 se selecciona del alquilo C_{0-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{3-6} -, heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, arilo-alquilo C_{0-6} -, heteroarilo-alquilo C_{0-6} -, heteroarilo-cicloalquilo C_{3-6} -, heteroarilo-heterocicloalquilo C_{3-6} -, o N-óxido de piridina;

G^4 se selecciona de uno o más de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo-}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{B(OH)}_2$, $-\text{CONR}^{12}\text{OH}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, arilo-alquilo C_{0-6} -, heteroarilo-alquilo C_{0-6} -, $-\text{O alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{S(O)}_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)-C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{12}$, $-\text{C(O)-C(O)}\text{OR}^{12}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)}\text{OR}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C(O)}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S(O)}_{n2}\text{R}^{12}$, o $-\text{NR}^{16}\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

G^4 se selecciona de 0 a 2 de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo-}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NO}_2$, $-\text{B(OH)}_2$, $-\text{CONR}^{12}\text{OH}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{0-6}$, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, arilo-alquilo C_{0-6} -, heteroarilo-alquilo C_{0-6} -, $-\text{O alquilo } \text{C}_{0-6}$, $-\text{S(O)}_{n1}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)-C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{12}$, $-\text{C(O)-C(O)}\text{OR}^{12}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C(O)}\text{OR}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C(O)}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{OR}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_{n1}\text{S(O)}_{n2}\text{R}^{12}$, o $-\text{NR}^{16}\text{C(O)}\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$.

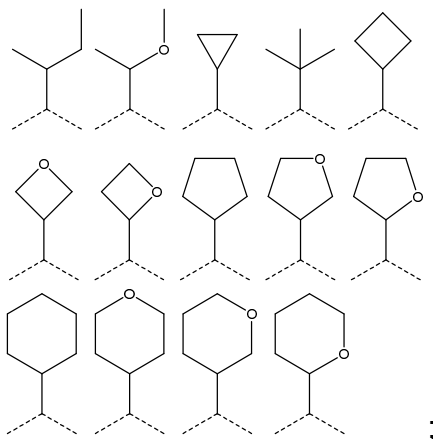
En algunas realizaciones de Fórmula I:

Q^1 se selecciona de H, D, halo, $-\text{CN}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{oxo-}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, alquilo C_{0-6} -, arilo-alquilo C_{0-6} -, heteroarilo-alquilo C_{0-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, heterocicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-6} -, arilo-cicloalquilo C_{0-6} -, heteroarilo-cicloalquilo C_{3-6} -, heterocicloalquilo C_{3-6} -cicloalquilo C_{3-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -cicloalquilo C_{3-6} -, alquilo

C₁₋₆–heterocicloalquilo C₃₋₆–, heterocicloalquilo C₃₋₆–heterocicloalquilo C₃₋₆–, arilo-heterocicloalquilo C₃₋₆–, heteroarilo–heterocicloalquilo C₃₋₆–, –O alquilo C₀₋₆, –C(O)–C(O)NR¹⁷R¹⁸, –C(O)–C(O)OR¹⁷, –OC(O)R¹⁷, –NR¹⁷C(O)R¹⁸, –NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)R¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}C(O)NR¹⁷R¹⁸, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}NR¹⁷R¹⁸, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}OR¹⁷, –(CR¹⁹R²⁰)_{n3}S(O)_{n4}R¹⁷, –NR²¹C(O)NR¹⁷R¹⁸, –NR²¹S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, o –NR²¹S(O)NR¹⁷R¹⁸.

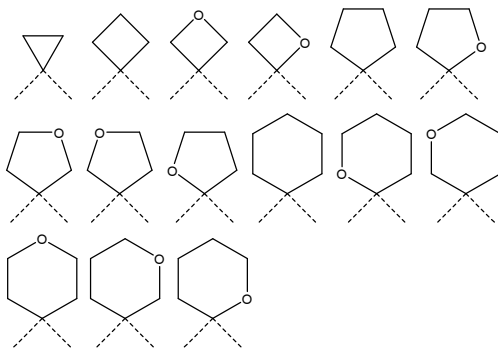
En algunas realizaciones de Fórmula I:

R² se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, o uno de los siguientes grupos:



y R^{2a} se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, isopropilo; o

R² y R^{2a} se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar uno de los siguientes grupos:



En algunas realizaciones de Fórmula I:

R¹ se selecciona de uno de cicloalquilo C₆–alquilo C₀₋₆–, heterocicloalquilo C₆–alquilo C₀₋₆–, arilo de 6 miembros–alquilo C₀₋₆–, o heteroarilo de 6 miembros–alquilo C₀₋₆–, en el que la posición 4 del R¹ es hidrógeno, y en el que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G¹ a las posiciones 2, 3, 5 y 6.

En algunas realizaciones de Fórmula I:

–NR⁵R⁶ y –NR¹²R¹³ son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R⁵ y R⁶, o R¹² y R¹³, respectivamente, se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m2};

–CR¹⁰R¹¹ y –CR¹⁴R¹⁵ son cada uno independientemente una estructura lineal, o, R¹⁰ y R¹¹, o R¹⁴ y R¹⁵ respectivamente, se toman junto con el átomo de carbono al que están

unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S(O)_{m3};

–CR¹⁹R²⁰ es una estructura lineal, o, R¹⁹ y R²⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S(O)_{m4};

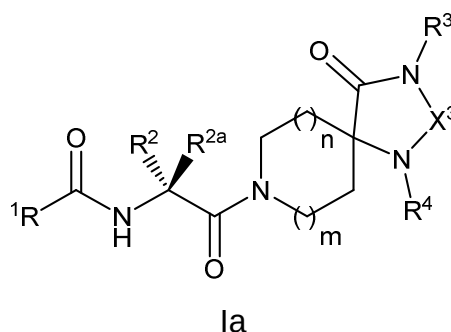
–NR¹⁷R¹⁸ es una estructura lineal, o, R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m5};

–CR²⁹R³⁰ es una estructura lineal, o, R²⁹ y R³⁰ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m6};

–NR²⁷R²⁸ es una estructura lineal, o, R²⁷ y R²⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 4-8 miembros saturado o insaturado, en el que dicho anillo incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N, o S(O)_{m7};

en el que m2, m3, m4, m5, m6, m7 se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 o 2;

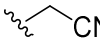
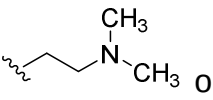
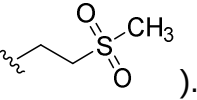
En algunas realizaciones de Fórmula I, los compuestos de la presente invención son un subgénero de la fórmula I, que tiene la Fórmula Ia:



en donde X3 se selecciona entre C=O, o CR¹⁰R¹¹.

En algunas realizaciones de la Fórmula Ia, R^{2a} es hidrógeno. En otras realizaciones de la Fórmula Ia, R² es alquilo C₁₋₁₂-, cicloalquilo C₄₋₈-, o heteroalquilo C₁₋₁₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G² (por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo). En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R¹ es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes G¹. En otras realizaciones de la Fórmula Ia, R¹ es arilo. En ciertas realizaciones de Fórmula Ia, la posición 4 de dicho arilo es H, y en el que las posiciones 2, 3, 5 y 6 de dicho arilo están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes G¹. En algunas realizaciones

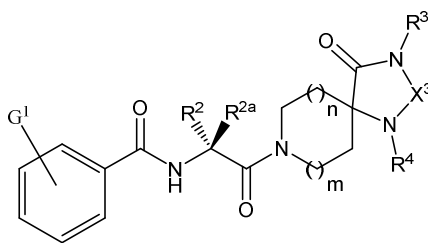
de la Fórmula Ia, dichas posiciones 2, 3, 5, y 6 están opcionalmente sustituidos con halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo), alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, CF_3), heteroalquilo C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, trifluorometoxi), o cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas realizaciones, R^1 es 3-metil-fenilo, 3-metil-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-5-etil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-5-ciclopropil-fenilo, 2-fluoro-5-cloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometoxi-fenilo, 2-fluoro-5-difluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-5-etil-fenilo, 3-ciclopropilo, 3-etil-fenilo, 2-fluoro-3-metil-fenilo, o 2-fluoro-5-metoxi-fenilo.

En otras realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es alquilo C_{1-12} o heteroalquilo C_{1-12} . En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es alquilo C_{1-12} (por ejemplo, metilo, , o ). En otras realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es heteroalquilo C_{1-12} (por ejemplo,  o ).

En algunas realizaciones de la Fórmula Ia, R^4 es alquilo C_{1-12} (por ejemplo, isobutilo), cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-deutero-fenilo, 4-trifluorometil-fenil, 4-carboxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-trideuteromethoxy-fenilo, 4-carboximetil-fenil, 4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenilo, 4-(2-hidroxietoxi)-fenilp, 4-ácido borónico-fenilo, 3-metoxi-4-carboxi-fenilo, 3-cloro-4-carboxi-fenilo, 4-carboxamida-fenilo, 4-ácido oxiacético-fenilo, 4-oxiacetamida-fenilo, 4-cianometil-fenilo, 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilo, 4-acetamido-fenilo, 4-metil-sulfnamido-fenilo, 4-metilcarbamato-fenilo, benzo[d][1,3] dioxol-5-ilo, 2-cloro-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo, 3-metil-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-5-ilo, 4-(oxetan-3-ilamino)-fenilo, 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-fenilo, 4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil), heteroarilo (por ejemplo, 4-piridilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-2H-indazol-5-ilo, 1-imidazo[1,2a] piridin-6-ilo, 3-metilimidazol[1,5a] piridin-6-ilo, 1H-pirrolo[2,3b]piridin-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 5-benzofuranilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-ilo, 1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indol-5-il, 3-piridil), arilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, 4-cianobencilo, bencilo, 4-fluorobencilo, 4-metoxibencilo, 4-clorobencilo, 3-ciano-bencilo, 3-cloro-bencilo, 2-fluoro-5-metoxi-bencilo, 2-fluoro-4-metoxi-bencilo, 2-cloro-4-metoxi-bencilo), heteroarilo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, (2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-metilo, (6-metoxipiridin-3-il)-metilo, (quinoxalin-6-il)-metilo, (3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-5-il)-metilo, (pirimidin-2-il)-metilo, (2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-metilo), o heterocicloalquilo C_{3-12} (por ejemplo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientes Q^1 .

En algunas realizaciones de la Fórmula Ia, X^3 es C=O. En otras realizaciones de la Fórmula Ia, X^3 es $CR^{10}R^{11}$ en el que R^{10} es hidrógeno y R^{11} es hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, los compuestos de la presente invención son un subgénero de la Fórmula I, que tiene la fórmula Ih:



Ih

en la que X^3 se selecciona entre C=O, o $CR^{10}R^{11}$.

En algunas realizaciones de la Fórmula I:

la posición 4 del anillo de fenilo en la Fórmula Ih es H, y en el que las posiciones 2, 3, 5 y 6 del anillo de fenilo en la Fórmula Ih están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes G^1 .

En algunas realizaciones de la Fórmula I:

R^3 se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -ciclopropilo, cicloalquilo C_{3-8} , $-(CH_2)_{1-3}CN$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$, o $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2Me$.

En algunas realizaciones de la Fórmula I:

X^1 se selecciona entre alquilo C_{1-2} o C=O;

X^2 se selecciona de alquilo C_{1-2} , NR^3 , u O;

X^3 se selecciona entre C=O o $CR^{10}R^{11}$;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente igual a H o alquilo C_{1-6} ;

m y n son cada uno igual a 1.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son inhibidores de ATX.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es uno cualquiera de los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 246).

En algunas realizaciones, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal de cualquiera de los compuestos de Fórmula I, formulado con o sin uno o más portadores farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para el tratamiento de al menos uno de cáncer, homing de linfocitos, inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y prurito colestásico, mediados al menos en parte por ATX que comprende administrar a un sujeto que necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para el tratamiento de al menos uno de cáncer, homing de linfocitos, la inflamación crónica, dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y prurito colestásico que comprende

administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal del compuesto de Fórmula I que se une a e inhibe ATX proporcionar una reducción en los niveles de LPA.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método de tratamiento de la fibrosis, la inflamación, el cáncer, la angiogénesis, o el dolor en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero en necesidad del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye un método de tratamiento de la fibrosis pulmonar, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis renal, insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica, fibrosis hepática, fibrosis de la piel, fibrosis del intestino, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, dolor por cáncer, metástasis tumoral, trasplante de órganos rechazo, esclerodermia, fibrosis ocular, degeneración relacionada con la edad macular (AMD), retinopatía diabética, enfermedad vascular del colágeno, la aterosclerosis, fenómeno de Raynaud, artritis reumatoide, osteoartritis o dolor neuropático en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero en necesidad del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención incluye además la administración al mamífero de uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de: corticosteroides, inmunosupresores, analgésicos, agentes anti-cáncer, anti-inflamatorios, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores duales de la ciclooxygenasa-1 y -2, inhibidores selectivos de ciclooxygenasa-2, bloqueadores de TNF, inhibidores de quinasa, antagonistas del receptor de quimioquinas, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, antagonistas del receptor de prostaglandina, inhibidores de la formación de prostaglandinas, inhibidores de monoacilglicerol quinasa, inhibidores de fosfolipasa A1, inhibidores de la fosfolipasa A2, inhibidores de la lisofosfolipasa D (lysoPLD), inhibidores de autotaxina, y antagonistas del receptor de LPA.

En algunas realizaciones de Fórmula I, los compuestos están presentes como material en forma sustancialmente pura.

En algunas realizaciones de Fórmula I, los compuestos se seleccionan de cualquiera de los Ejemplos de este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cada definición de las variables anteriormente descritas incluye cualquier subconjunto de los mismos y los compuestos de fórmula I incluyen cualquier combinación de tales variables o subconjuntos variables.

La presente invención incluye los compuestos y sales de los mismos, sus formas físicas, preparación de los compuestos, intermediarios útiles, y composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos.

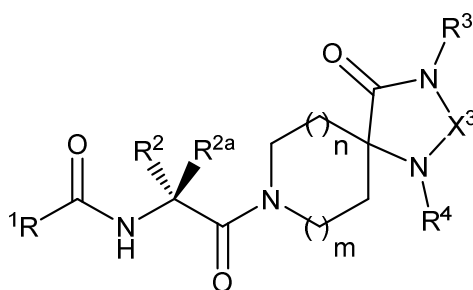
Los compuestos de la presente invención y el término "compuesto" en las reivindicaciones incluyen cualquiera de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de las formas amorfas o cristalinas, o tautómeros, sean específicamente descritos o no recita en el contexto.

La presente invención incluye todos los isómeros de los compuestos. Los compuestos pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno, isómeros geométricos cis/trans son posibles (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede ocurrir isomería tautomérica (tautomería). Un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

La presente invención incluye cualquier estereoisómero, aunque no se muestre específicamente, individualmente así como mezclas, isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando un compuesto o estereocentro se describe o muestra sin estereoquímica definitiva, debe ser tomado para abarcar todos los posibles isómeros individuales, las configuraciones y mezclas de los mismos. Por lo tanto, una muestra de material que contiene una mezcla de estereoisómeros sería contemplado por una recitación de cualquiera de los estereoisómeros o una recitación sin estereoquímica definitiva. También se contemplan los isómeros cis/trans o tautómeros de los compuestos descritos.

La presente invención incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. Cuando un tautómero del compuesto de Fórmula I existe, el compuesto de Fórmula I de la presente invención incluye cualquier tautómero posibles y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, salvo que se indique específicamente lo contrario.

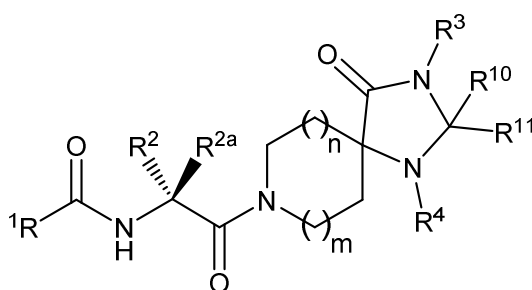
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ia:



Ia

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , X^3 , m y n son como se ha descrito previamente para un compuesto de Fórmula I.

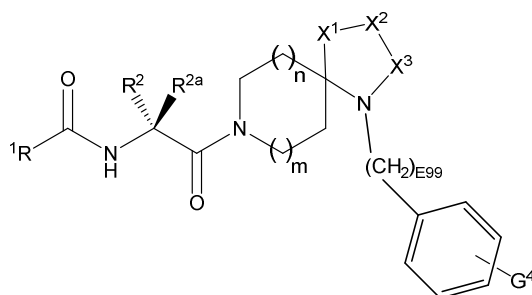
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ib:



Ib

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I.

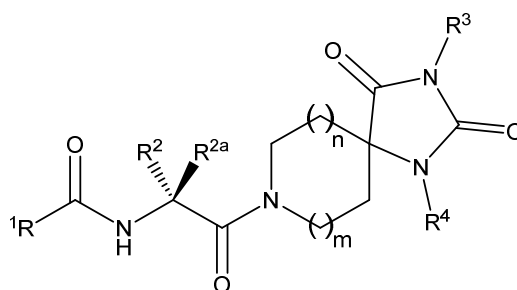
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ic:



Ic

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , $X^1 - X^3$, G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I y en la que E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

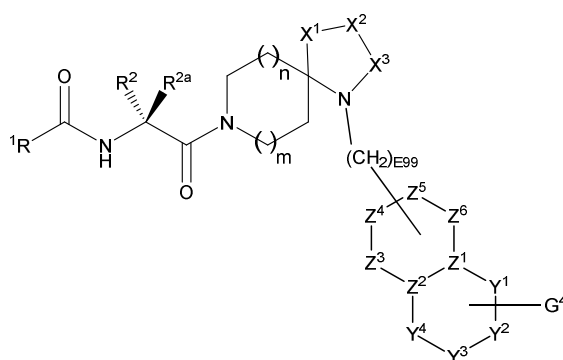
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Id:



Id

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I.

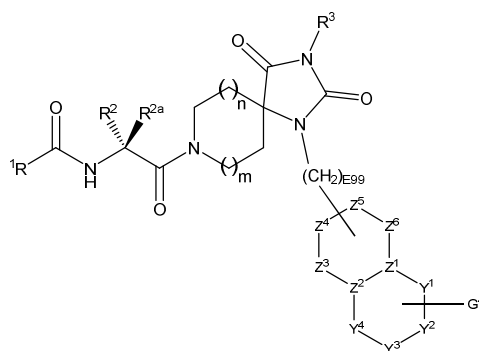
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ie:



Ie

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , $X^1 - X^3$, G^4 , m y n son como se ha descrito previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que $Y^1 - Y^4$ y $Z^1 - Z^6$ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y en donde E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

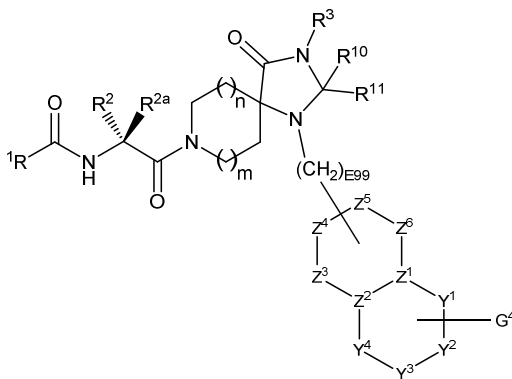
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula If:



If

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , G^4 , m y n son como se ha descrito previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que $Y^1 - Y^4$ y $Z^1 - Z^6$ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y en donde E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

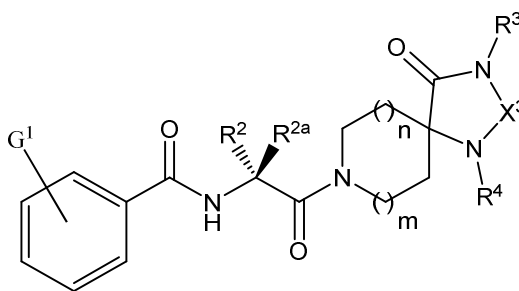
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ig:



Ig

en la que R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{10} , R^{11} , G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que Y^1 – Y^4 y Z^1 – Z^6 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y en donde E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

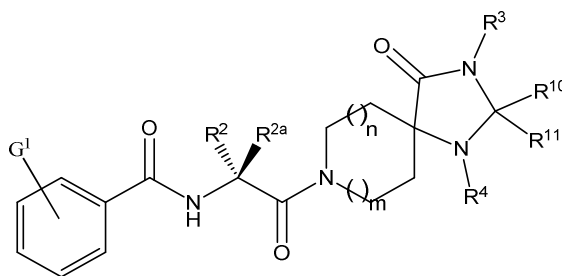
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ih:



Ih

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , X^3 , G^1 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I.

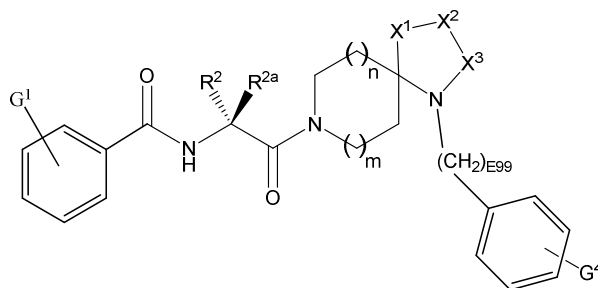
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula li:



li

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , G^1 , m y n son como se ha descrito previamente para un compuesto de Fórmula I.

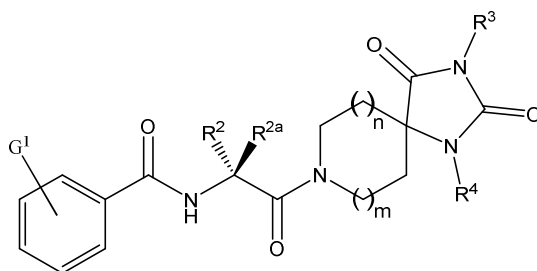
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ij:



Ij

en la que R^2 , R^{2a} , $X^1 - X^3$, G^1 , G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I y en la que $E99$ es igual a 0, 1, 2, o 3.

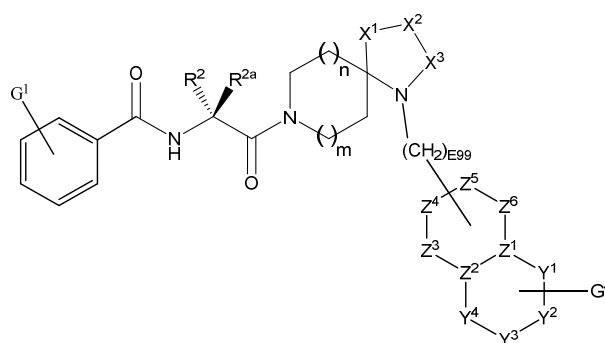
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Ik:



Ik

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , G^1 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I.

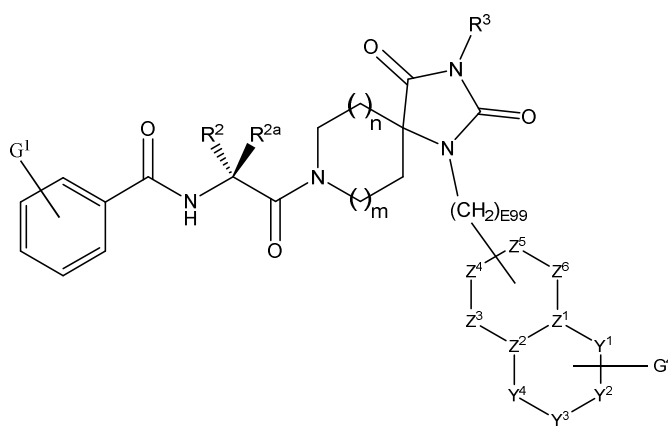
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula II:



II

en la que R^2 , R^{2a} , $X^1 - X^3$, G^1 , G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que $Y^1 - Y^4$ y $Z^1 - Z^6$ se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y en donde $E99$ es igual a 0, 1, 2, o 3.

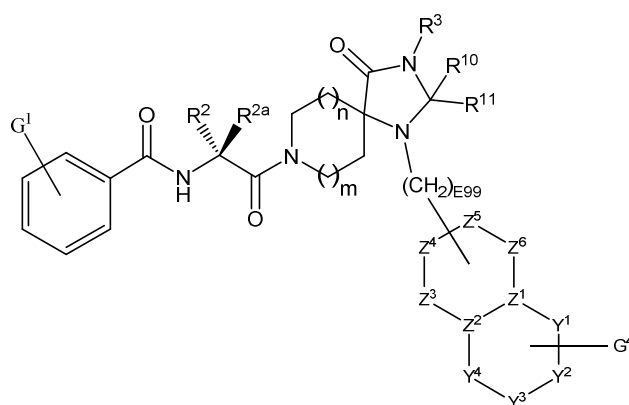
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Im:



Im

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , G^1 , G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que Y^1 – Y^4 and Z^1 – Z^6 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y en donde E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

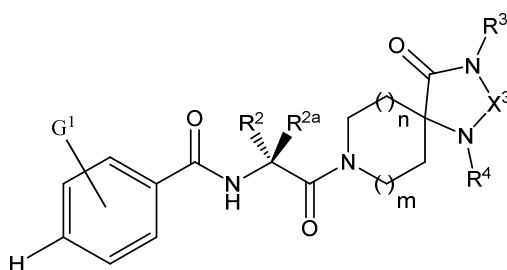
En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula In:



In

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{10} , R^{11} , G^1 , G^4 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I, en la que Y^1 – Y^4 and Z^1 – Z^6 se seleccionan cada uno independientemente de uno o más de alquilo C_{0-2} , O, N o S y E99 es igual a 0, 1, 2, o 3.

En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones anteriores, en la que el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula Io:



la

en la que R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , X^3 , G^1 , m y n son como se describen previamente para un compuesto de Fórmula I.

La presente invención incluye los compuestos, productos intermedios, ejemplos y métodos de síntesis descritos en este documento. Los compuestos de Fórmula I se preparan de acuerdo con los esquemas de reacción descritos en este documento. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen de acuerdo con lo anterior.

Métodos sintéticos

Los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos intermedios, ejemplos y métodos de síntesis descritos en este documento.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para las personas normalmente versadas en la técnica. Los materiales de partida usados en este documento están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de rutina conocidos en la técnica [tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar tales como el *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-VI (Wiley-Interscience); o el *Comprehensive Organic Transformations*, por R. C. Larock (Wiley-Interscience)]. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991, and T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999,, que se incorporan aquí por referencia.

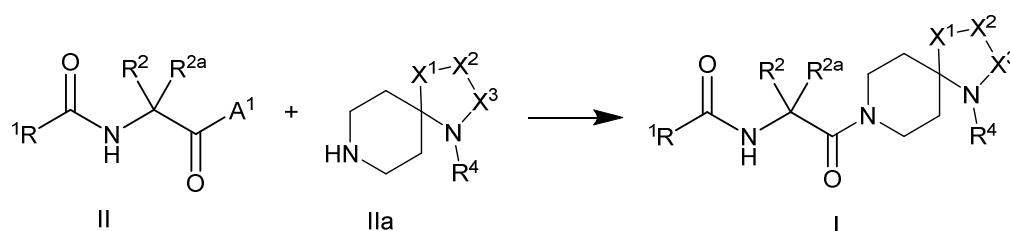
Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción discutidos en lo que sigue y la habilidad general en la técnica. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se llevan a cabo por procedimientos estándar, que son conocidos para un químico normalmente versado.

Cuando se hace referencia a un procedimiento sintético general o ejemplar, una persona versada en la técnica puede determinar fácilmente los reactivos apropiados, si no se indica, extrapolando de los procedimientos generales o ejemplares. Algunos de los procedimientos generales se dan como ejemplos para la preparación de compuestos específicos. Una persona versada en la técnica puede adaptar fácilmente tales

procedimientos para la síntesis de otros compuestos. La representación de una posición no sustituida en las estructuras que se muestran o se hacen referencia en los procedimientos generales es por conveniencia y no excluye la sustitución como se describe en este documento. Para los grupos específicos que pueden estar presentes, ya sea como grupos en los procedimientos generales o como sustituyentes opcionales no mostrados, consulte las descripciones en el resto de este documento, incluyendo las reivindicaciones, resumen y descripción detallada.

Un procedimiento general para la síntesis de los compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1:



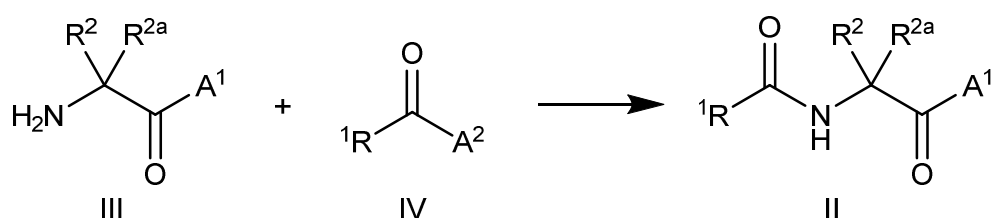
donde R^1 , R^2 , R^{2a} , R^4 , X^1 , X^2 , y X^3 son como se definen anteriormente para el compuesto de Fórmula I y $A^1 = \text{OH}$, alcoxi, o un grupo saliente adecuado, tal como imidazol.

En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula II y IIa en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de compuestos de Fórmula II (cuando $A^1 = \text{OH}$) y IIa con reactivos de acoplamiento, tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Por otra parte, HATU en presencia de diisopropiletilamina (DIPEA) se puede utilizar. Los disolventes adecuados para su uso en el proceso anterior incluyen, pero no se limitan a, éteres, tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados, tales como cloroformo o DCM. Si se desea, se usaron mezclas de estos disolventes; sin embargo, los disolventes preferidos fueron DCM y DMF. El proceso anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C . Preferiblemente, la reacción se llevó a cabo a aproximadamente temperatura ambiente. El proceso anterior se lleva a cabo preferiblemente en, o aproximadamente, a presión atmosférica aunque presiones superiores o inferiores se pueden usar si se desea. Se utilizan preferiblemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cantidades mayores o menores pueden ser utilizadas si se desea. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto derivado de ácido carboxílico, tal como el compuesto de Fórmula II, en una amida, tal como el compuesto de Fórmula I, se pueden encontrar en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949. Los compuestos de Fórmula IIa están, disponibles

comercialmente, se sintetizan por procedimientos químicos conocidos o se describen en detalle aquí dentro.

Un procedimiento general para la síntesis de compuestos de Fórmula II se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2:



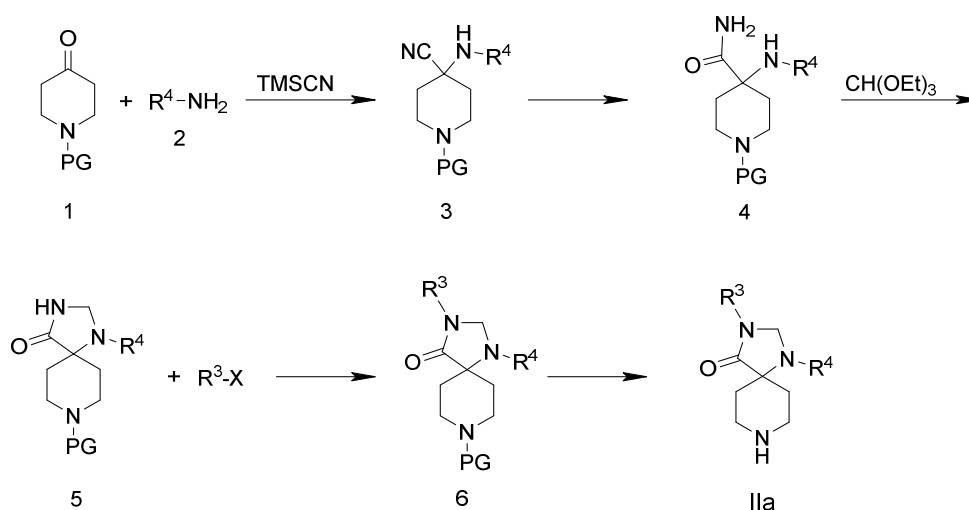
donde R^1 , R^2 , y R^{2a} son como se definen anteriormente para el compuesto de Fórmula I, $A^1 = OH$, y $A^2 = OH$, alcoxi, o un grupo saliente adecuado, tal como Cl o imidazol.

En una preparación típica, de un compuesto de Fórmula II, se hicieron reaccionar un compuesto de Fórmula III y IV en condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de compuestos de Fórmula IV (cuando $A^1 = OH$) y los compuestos de fórmula III con reactivos de acoplamiento, tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Por otra parte, HATU en presencia de DIPEA se puede utilizar. Los disolventes adecuados para su uso en el proceso anterior incluyen, pero no se limitan a, éteres, tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados, tales como cloroformo o DCM. Si se desea, mezclas de estos disolventes se pueden utilizar, sin embargo, los disolventes preferidos fueron DCM y DMF. El proceso anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a o aproximadamente temperatura ambiente. El proceso anterior se realiza preferiblemente a aproximadamente presión atmosférica, aunque presiones superiores o inferiores se pueden usar si se desea. Se utilizaron preferiblemente cantidades sustancialmente equimolares de los reactivos, aunque cantidades mayores o menores pueden ser utilizados si se desea. Alternativamente, los compuestos de fórmula III y IV (donde $A^2 =$ grupo saliente adecuado tal como Cl) se hicieron reaccionar con bases tales como NaOH, TEA o DIPEA y similares, en combinación con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para uso en este procedimiento incluyen, pero no se limitan a, éteres, tales como THF, glima, y similares; DMF; DMSO; MeCN; disolventes halogenados, tales como cloroformo o DCM; o alcoholes o agua. Si se desea, mezclas de estos disolventes se pueden utilizar, sin embargo, el disolvente preferido fue DCM. El proceso anterior se realizó a temperaturas entre aproximadamente -20°C y aproximadamente

40°C. Preferiblemente, la reacción se llevó a cabo entre 0°C y 25°C. El proceso anterior para producir se realizó preferiblemente a aproximadamente presión atmosférica aunque se usaron presiones mayores o menores si se deseaba. Se utilizaron preferiblemente cantidades sustancialmente equimolares de los compuestos de Fórmula III y IV y base y cantidades subestequiométricas de DMAP, aunque cantidades mayores o menores pueden ser utilizadas si se desea. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto derivado de ácido carboxílico, tal como el compuesto de Fórmula II, en una amida, tal como el compuesto de Fórmula I, se pueden encontrar en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949. Los compuestos de Fórmula III y IV, así como Ila, están disponibles comercialmente, se sintetizan por procedimientos químicos conocidos o se describen en detalle aquí dentro.

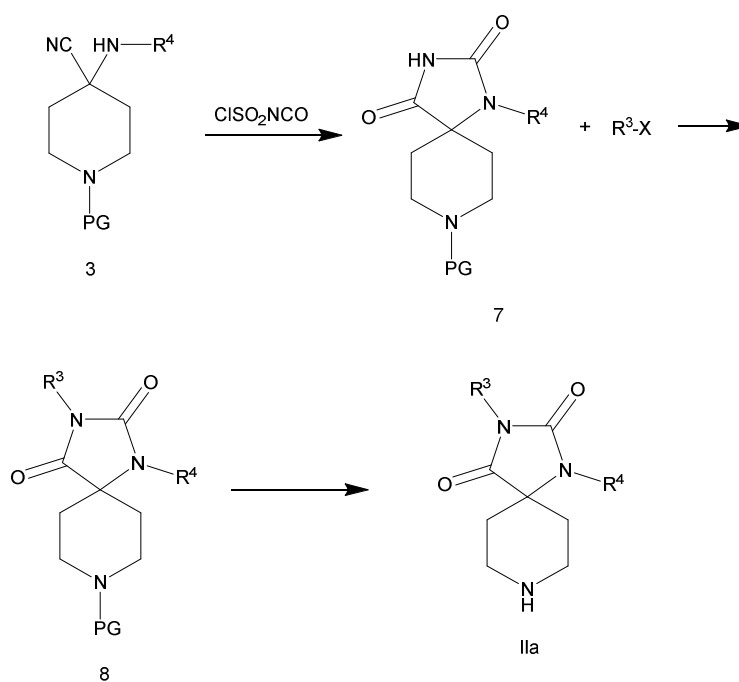
Una preparación típica de Ila se muestra en el Esquema 3, en el que, PG = grupo protector adecuado.

Esquema 3:



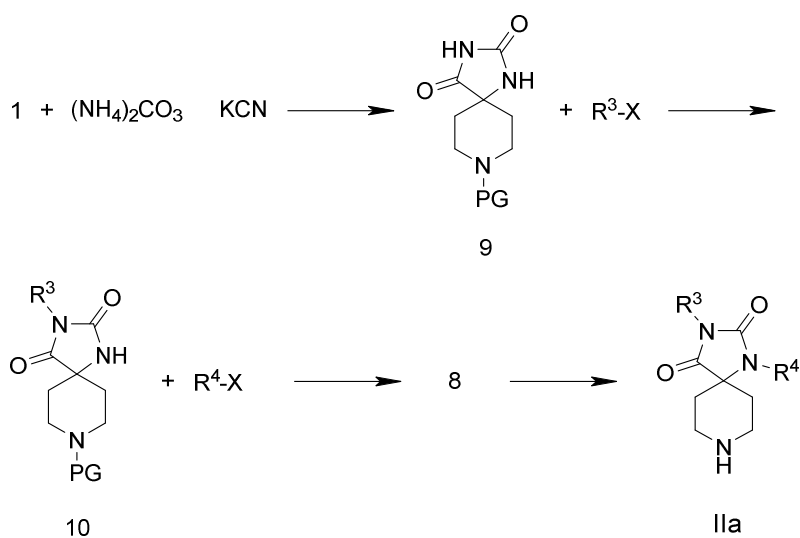
Otra preparación típica de Ila se muestra en el Esquema 4, en el que PG = grupo protector adecuado.

Esquema 4:



Otra preparación típica de 11a se muestra en el Esquema 5, en el que PG = grupo protector adecuado.

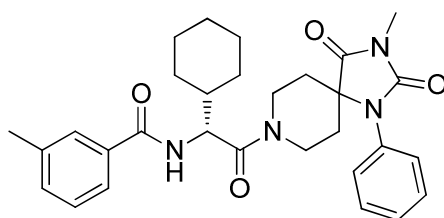
Esquema 5



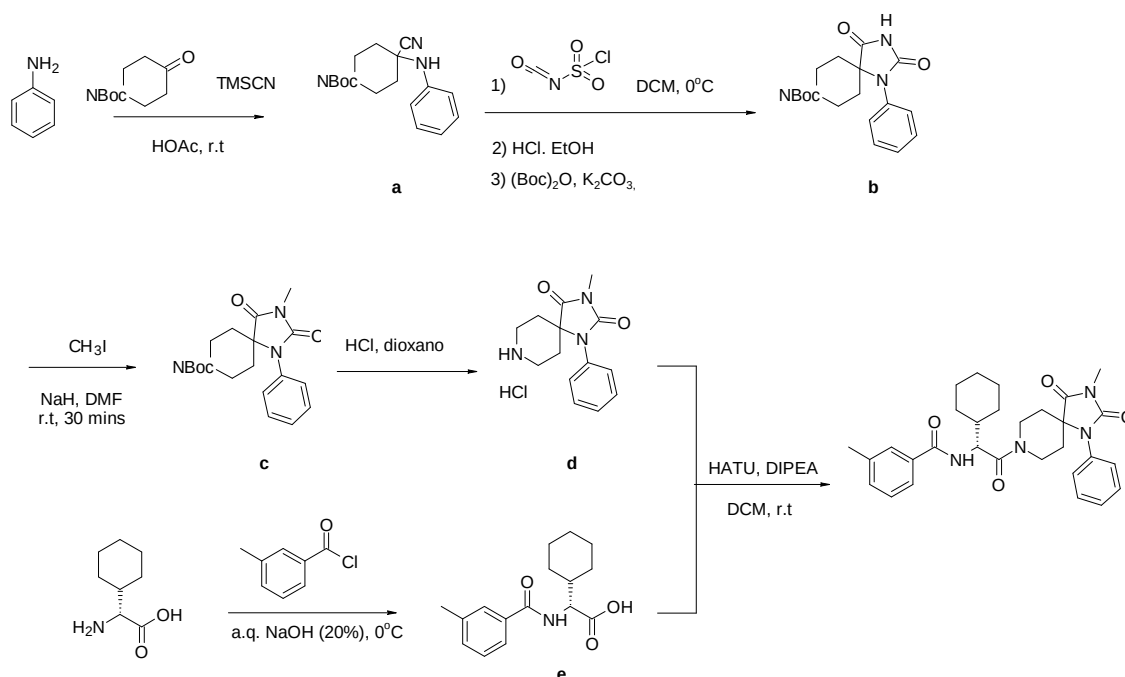
Preparaciones y productos intermedios

Ejemplo 1:

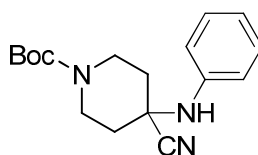
(R)-N-(1-Ciclohexil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-3-metilbenzamide



Esquema representativo:



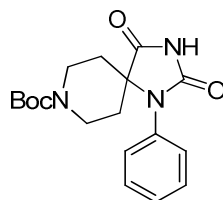
tert-Butil-4-ciano-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato



A una solución de anilina (0,5 g, 0,005 mol) en ácido acético (20 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (1,0 g, 0,005 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (0,49 g, 0,005 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadido (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:éter de petróleo = 1: 1 para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (1,3 g, 86%) .

LCMS (ESI): $m/z = 302.2$ $[M+H]^+$.

tert-Butil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

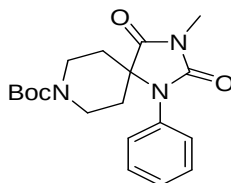


A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato (0,45 g, 0,0015 mol) en diclorometano se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,32 g, 0,00224 mol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5% (2 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a pH 8 por adición de una solución de carbonato de potasio acuoso al 10%. Después, se añadió di-*tert*-butil-dicarbonato (0,5 g, 0,00229 mol) en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 10: 1 para proporcionar *tert*-butil-2,4-dioxo-1-fenil-1, 3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (300 mg, 41%).

LCMS (ESI): $m/z = 346.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.25$ (s, 9H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 10.99-11.2 (s, br, 1H).

***tert*-Butil-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



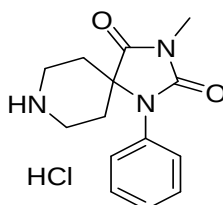
XRX-000102-00-001-c

A una solución de *tert*-butil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (200 mg, 0,000579 mol) en N, N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (23 mg, 60% en aceite, 0,0006 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (83 mg, 0,00057 mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (140 mg, 67%).

LCMS (ESI): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.30 (s, 9H), 1.38-1.58 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 3H).

Clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

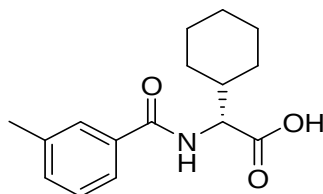


XRX-000102-00-001-d

Una solución de *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (140 mg, 0,000389 mol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco (92 mg, 80%) .

LCMS (ESI): m/z = 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ácido (*R*)-2-ciclohexil-2-(3-metilbenzamido)acético

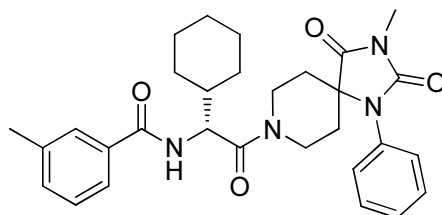


XRX-000102-00-001-e

A una solución de ácido (*R*)-2-amino-2-ciclohexilacético (100 mg, 0,636 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% (2 mL) se añadió gota a gota cloruro de 3-metilbenzoílo (110 mg, 0,709 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, antes de que la reacción se inactivara con hielo-agua (10 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 1 por adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso al 37%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para dar ácido (*R*)-2-ciclohexil-2-(3-metilbenzamido)acético como un aceite incoloro (87 mg, 50%).

LCMS (ESI): m/z = 276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*R*)-N-(1-ciclohexil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-3-metilbenzamida



A una mezcla de clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (20 mg, 0,000068 mol) y ácido (*R*)-2-ciclohexil-2-(3metilbenzamido) acético (35 mg, 0,000119 mol) en diclorometano (5 mL) se añadió hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (146 mg, 0,00038 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,00064 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-*N*-(1-ciclohexil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-3-metilbenzamida como un sólido blanco (8,4 mg, 23%).

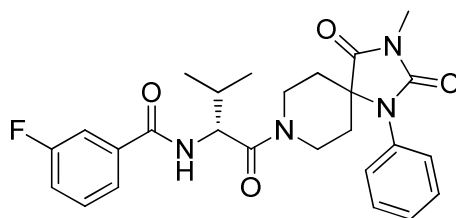
LCMS (ESI): m/z = 517.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.04-1.88 (m, 15H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.92-4.51 (m, 3H), 4.83-4.85 (m, 1H), 7.15-7.52 (m, 9H).

Los siguientes 24 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 2:

(*R*)-3-Fluoro-*N*-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



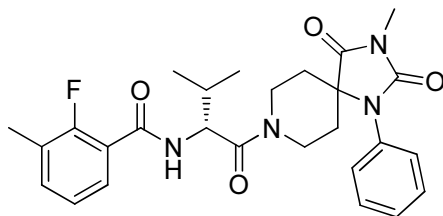
3,5 mg, rendimiento: 9%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 481.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.72-0.97 (m, 6H), 1.70-2.25 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.47 (m, 1H), 4.51-3.92 (m, 3H), 4.85-4.83 (m, 1H), 7.52-7.15 (m, 9H).

Ejemplo 3:

(R)-2-Fluoro-3-metil-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



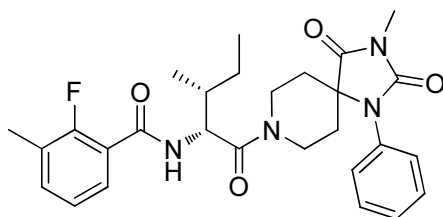
27 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 495.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.9\text{-}1.05$ (m, 6H), $1.69\text{-}2.11$ (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), $3.58\text{-}4.51$ (m, 4H), $4.89\text{-}4.91$ (m, 1H), $7.05\text{-}7.65$ (m, 8H).

Ejemplo 4:

2-Fluoro-3-metil-N-((2R,3R)-3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxopentan-2-il)benzamida



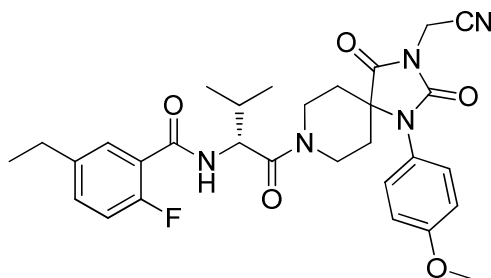
12 mg, rendimiento: 13%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.81\text{-}0.98$ (m, 6H), $1.23\text{-}1.92$ (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), $3.33\text{-}3.47$ (m, 1H), $3.92\text{-}3.95$ (m, 1H), $4.32\text{-}4.40$ (m, 1H), $4.47\text{-}4.50$ (m, 1H), $4.97\text{-}5.01$ (m, 1H), $7.05\text{-}7.65$ (m, 8H).

Ejemplo 5:

(R)-N-(1-(3-(Cianometil)-1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



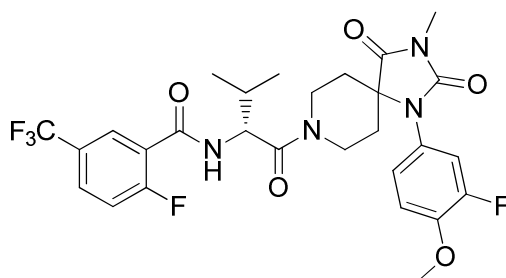
44,3 mg, rendimiento: 47%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 564.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.01 (m, 6H), 1.24-1.27 (m, 3H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.82-2.24 (m, 4H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.2-4.32 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.84-4.86 (m, 1H), 6.60-7.57 (m, 7H).

Ejemplo 6:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



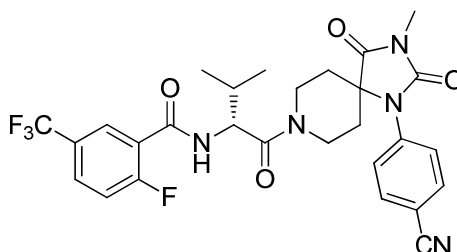
58,0 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 596.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.82-1.02 (m, 6H), 1.67-2.20 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.41-4.53 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.99-8.50 (m, 7H).

Ejemplo 7:

(R)-N-(1-(1-(4-Cianofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



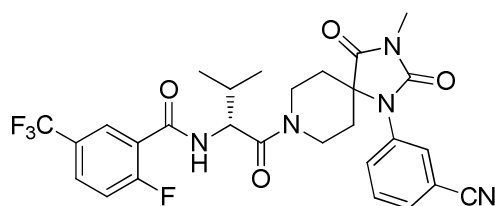
75,8 mg, rendimiento: 44,9%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 573.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89-1.05 (m, 6H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.43-4.67 (m, 1H), 4.97-5.03 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.26-7.73 (m, 1H), 7.70-7.81 (m, 3H), 8.25-8.34 (m, 1H).

Ejemplo 8:

(R)-N-(1-(1-(3-Cianofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



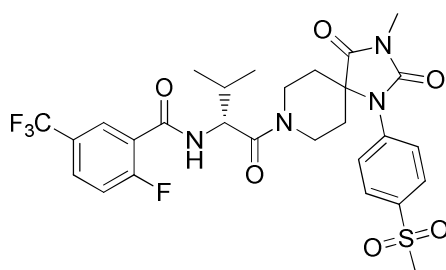
64,7 mg, rendimiento: 31%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 573.9$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89\text{--}1.05$ (m, 6H), $1.72\text{--}1.78$ (m, 1H), $1.96\text{--}2.12$ (m, 4H), 3.16 (s, 3H), $3.48\text{--}3.55$ (m, 1H), $3.99\text{--}4.12$ (m, 2H), $4.65\text{--}4.68$ (m, 1H), $4.92\text{--}5.05$ (m, 1H), $7.25\text{--}7.30$ (m, 1H), $7.39\text{--}7.71$ (m, 6H), $8.15\text{--}8.34$ (m, 1H).

Ejemplo 9:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



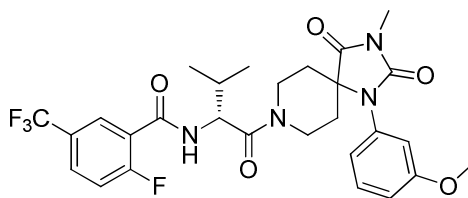
51,0 mg, rendimiento: 30%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 627$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80\text{--}1.03$ (m, 6H), $1.71\text{--}2.28$ (m, 5H), $3.09\text{--}3.19$ (m, 6H), $3.48\text{--}3.54$ (m, 1H), $3.95\text{--}4.02$ (m, 1H), $4.21\text{--}4.55$ (m, 2H), $4.84\text{--}4.89$ (m, 1H), $7.42\text{--}8.55$ (m, 8H).

Ejemplo 10:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(3-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3 metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



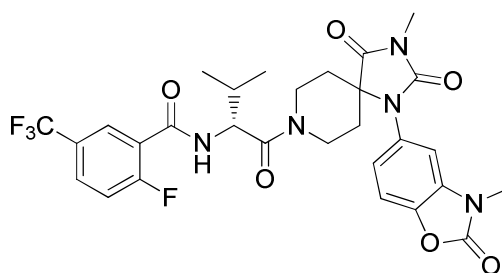
44,0 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 579$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80\text{--}1.03$ (m, 6H), $1.71\text{--}2.28$ (m, 5H), 3.09 (s, 3H), $3.46\text{--}3.53$ (m, 1H), $3.75\text{--}3.84$ (m, 3H), $3.75\text{--}3.99$ (m, 1H), $4.18\text{--}4.52$ (m, 2H), $4.84\text{--}4.88$ (m, 1H), $6.79\text{--}8.53$ (m, 8H).

Ejemplo 11:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



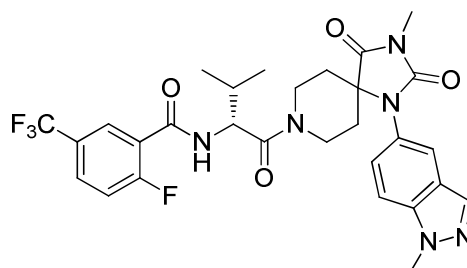
13,9 mg, rendimiento: 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 619.7$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80$ -1.06 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.69-1.95 (m, 1H), 2.00-2.23 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.17-4.31 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 7.00-7.44 (m, 4H), 7.78-8.01 (m, 2H).

Ejemplo 12:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



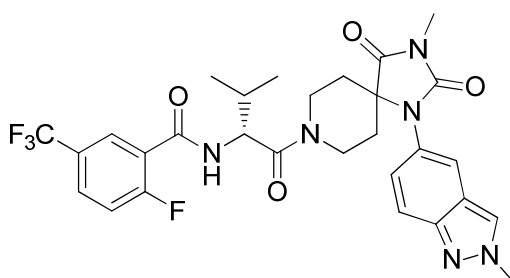
35,8 mg, rendimiento: 26%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79$ -1.04 (m, 6H), 1.79-2.12 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.49-3.59 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 5H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.16-8.31 (m, 1H).

Ejemplo 13:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



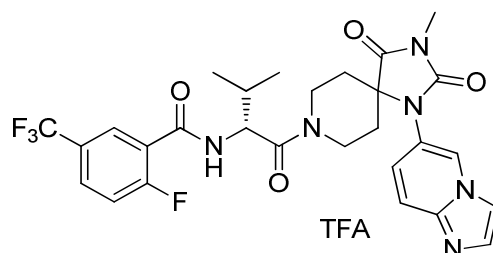
17,4 mg, rendimiento: 33%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.80-1.04 (m, 6H), 1.83-2.13 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 3H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 7.00-7.23 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 2H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.18-8.34 (m, 1H).

Ejemplo 14:

Sal del ácido trifluoroacético (*R*)-2-Fluoro-N-(1-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



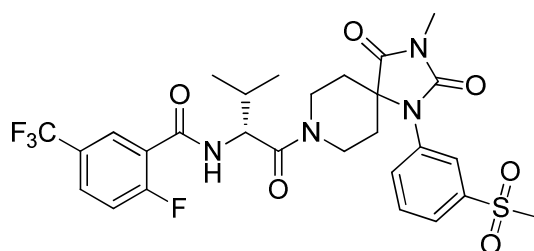
45,6 mg, rendimiento: 26%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 589.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.85-1.04 (m, 6H), 1.77-2.33 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 1H), 7.70-8.54 (m, 6H), 9.00 (s, 1H).

Ejemplo 15:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



73,4 mg, rendimiento: 43%, sólido blanco.

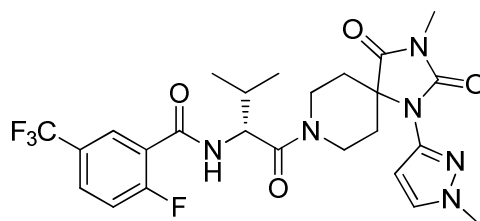
LCMS (ESI): m/z = 626.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.02 (m, 6H), 1.65-1.86 (m, 1H), 2.01-2.28 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.21-4.30 (m,

1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.62-8.10 (m, 6H), 8.42-8.53 (m, 1H).

Ejemplo 16:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



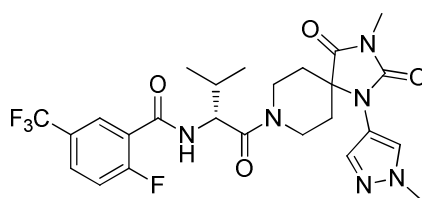
128,0 mg, rendimiento: 70%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 553.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02$ - 1.06 (m, 6H), 1.89 - 2.73 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 3.45 - 3.52 (m, 1H), 3.82 - 3.94 (m, 3H), 3.82 - 4.00 (m, 1H), 4.27 - 4.30 (m, 1H), 4.89 - 4.52 (m, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 6.35 - 6.47 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 7.87 - 7.89 (m, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 1H).

Ejemplo 17:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



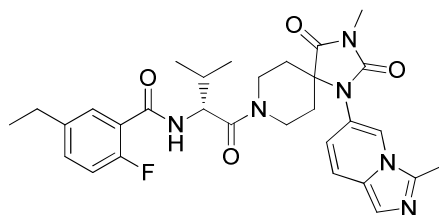
159,5 mg, rendimiento: 81%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 553.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.89$ - 1.04 (m, 6H), 1.76 - 2.15 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.32 - 3.48 (m, 1H), 3.82 - 4.00 (m, 4H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.52 - 4.56 (m, 1H), 4.85 - 4.90 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H).

Ejemplo 18:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



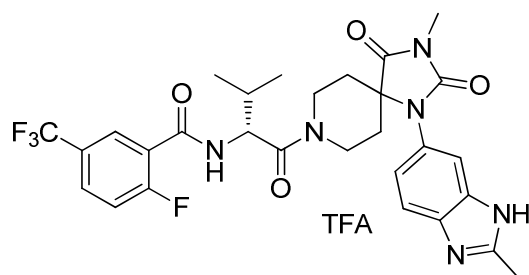
16,0 mg, rendimiento: 30%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 563.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.86\text{-}1.03$ (m, 6H), $1.20\text{-}1.31$ (m, 3H), $1.75\text{-}1.78$ (m, 1H), $2.07\text{-}2.24$ (m, 3H), $2.31\text{-}2.33$ (m, 1H), $2.61\text{-}2.66$ (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), $3.47\text{-}3.51$ (m, 1H), $3.97\text{-}4.02$ (m, 1H), $4.23\text{-}4.31$ (m, 1H), $4.47\text{-}4.56$ (m, 1H), $4.75\text{-}4.78$ (m, 1H), $6.99\text{-}7.05$ (m, 2H), $7.21\text{-}7.34$ (m, 2H), $7.55\text{-}7.99$ (m, 2H), 8.50 (m, 1H).

Ejemplo 19:

Sal del ácido trifluoroacético (*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(2-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



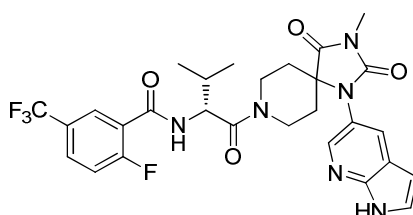
12,7 mg, rendimiento: 9%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.76\text{-}1.01$ (m, 6H), $1.72\text{-}2.30$ (m, 5H), $2.84\text{-}2.90$ (m, 3H), 3.12 (s, 3H), $3.49\text{-}3.55$ (t, 1H), $3.93\text{-}4.01$ (t, 1H), $4.16\text{-}4.54$ (m, 2H), $4.80\text{-}4.82$ (m, 1H), $7.34\text{-}7.51$ (m, 2H), $7.70\text{-}8.08$ (m, 4H).

Ejemplo 20:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



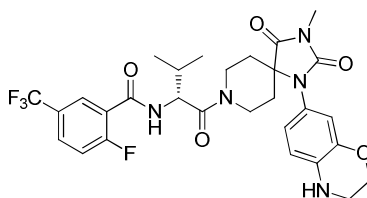
56,3 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.79\text{-}1.04$ (m, 6H), $1.75\text{-}2.18$ (m, 5H), 3.18 (s, 3H), $3.47\text{-}3.53$ (t, 1H), $3.98\text{-}4.04$ (m, 2H), $4.63\text{-}4.66$ (m, 1H), $4.97\text{-}5.02$ (m, 1H), $6.55\text{-}6.61$ (m, 1H), $7.17\text{-}7.22$ (m, 1H), $7.42\text{-}7.49$ (m, 2H), $7.68\text{-}7.77$ (m, 1H), $7.82\text{-}7.85$ (m, 1H), $8.05\text{-}8.10$ (m, 1H), $8.14\text{-}8.34$ (m, 1H).

Ejemplo 21:

(R)-N-(1-(1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



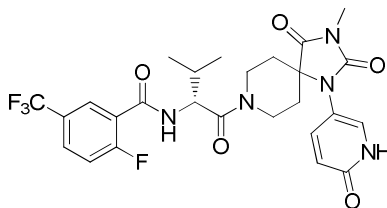
59,9 mg, rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 606.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.84\text{--}1.00$ (m, 6H), $1.69\text{--}2.15$ (m, 5H), 3.05 (s, 3H), $3.23\text{--}3.40$ (m, 3H), $3.89\text{--}3.93$ (m, 1H), $4.19\text{--}4.23$ (m, 3H), $4.43\text{--}4.56$ (m, 1H), $4.88\text{--}4.94$ (m, 1H), $6.54\text{--}6.65$ (m, 3H), $7.40\text{--}7.42$ (m, 1H), $7.86\text{--}8.03$ (m, 2H).

Ejemplo 22:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



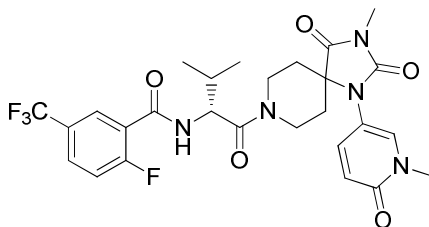
22,8 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 566.2.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.89\text{--}1.00$ (m, 6H), $1.69\text{--}2.13$ (m, 5H), 3.04 (m, 3H), $3.31\text{--}3.48$ (m, 1H), $3.88\text{--}3.94$ (m, 2H), $4.26\text{--}4.28$ (m, 2H), $4.52\text{--}4.55$ (m, 2H), $6.50\text{--}6.70$ (m, 1H), $7.35\text{--}7.42$ (m, 3H), $7.94\text{--}8.03$ (m, 2H).

Ejemplo 23:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



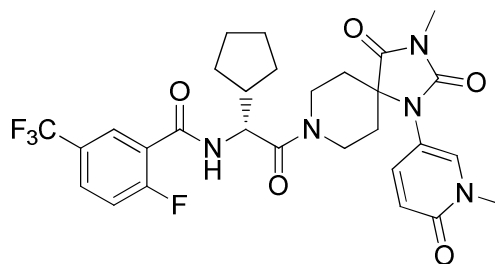
34,8 mg, rendimiento: 45%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 580.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.90\text{--}1.04$ (m, 6H), $1.70\text{--}1.87$ (m, 1H), $1.99\text{--}2.18$ (m, 4H), 3.07 (s, 3H), $3.44\text{--}3.60$ (m, 4H), $3.90\text{--}3.96$ (m, 1H), $4.22\text{--}4.32$ (m, 1H), $4.46\text{--}4.58$ (m, 1H), $4.84\text{--}4.88$ (m, 1H), $6.49\text{--}6.62$ (m, 1H), $7.36\text{--}7.48$ (m, 2H), $7.74\text{--}8.02$ (m, 3H).

Ejemplo 24:

(R)-N-(1-Ciclopentil-2-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



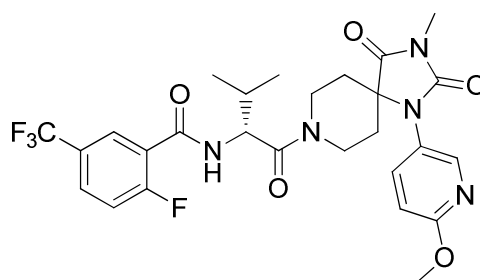
66,1 mg, rendimiento: 30%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 606.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.14\text{--}1.83$ (m, 9H), $1.99\text{--}2.16$ (m, 3H), $2.36\text{--}2.40$ (m, 1H), 3.07 (s, 3H), $3.44\text{--}3.61$ (m, 4H), $3.91\text{--}3.94$ (m, 1H), $4.29\text{--}4.38$ (m, 1H), $4.47\text{--}4.57$ (m, 1H), $4.79\text{--}4.88$ (m, 1H), $6.47\text{--}6.62$ (m, 1H), $7.36\text{--}7.47$ (m, 2H), $7.74\text{--}7.98$ (m, 3H).

Ejemplo 25:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



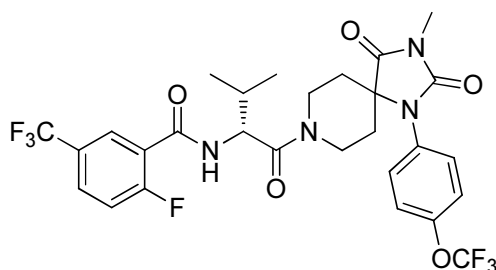
50,0 mg, rendimiento: 40%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 580.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95\text{--}1.05$ (m, 6H), $1.69\text{--}1.73$ (m, 1H), $1.82\text{--}2.00$ (m, 3H), $2.03\text{--}2.16$ (m, 1H), 3.15 (s, 3H), $3.45\text{--}3.52$ (m, 1H), $3.87\text{--}4.12$ (m, 5H), $4.52\text{--}4.64$ (m, 1H), $4.98\text{--}5.09$ (m, 1H), $6.78\text{--}6.87$ (m, 1H), $7.29\text{--}7.36$ (m, 1H), $7.36\text{--}7.50$ (m, 1H), $7.70\text{--}7.81$ (m, 1H), $7.99\text{--}8.10$ (m, 1H), $8.25\text{--}8.39$ (m, 1H).

Ejemplo 26:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



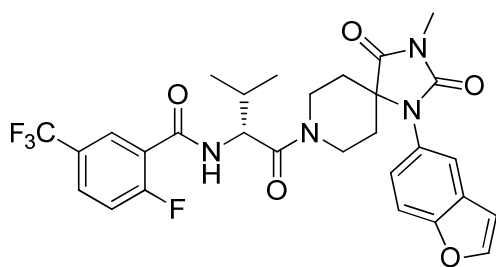
12,8 mg, 16% de rendimiento, sólido amarillo.

LRMS: $m/z = 616 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.94\text{--}7.84$ (m, 2H), $7.51\text{--}7.26$ (m, 5H), $4.88\text{--}4.80$ (m, 1H), $4.58\text{--}4.42$ (m, 1H), $4.34\text{--}4.19$ (m, 1H), $4.02\text{--}3.89$ (m, 1H), $3.55\text{--}3.44$ (m, 1H), 3.10 (s, 3H), $2.28\text{--}1.94$ (m, 4H), $1.76\text{--}1.64$ (m, 1H), 1.01 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 4H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H).

Ejemplo 27:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(5-benzofuran)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



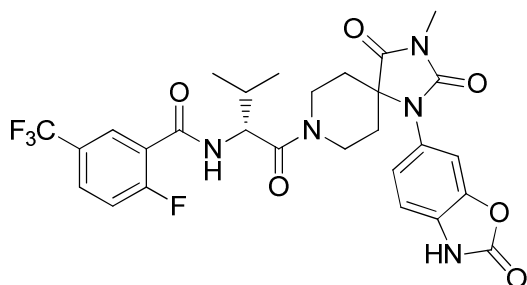
30 mg, 28% de rendimiento, sólido amarillo.

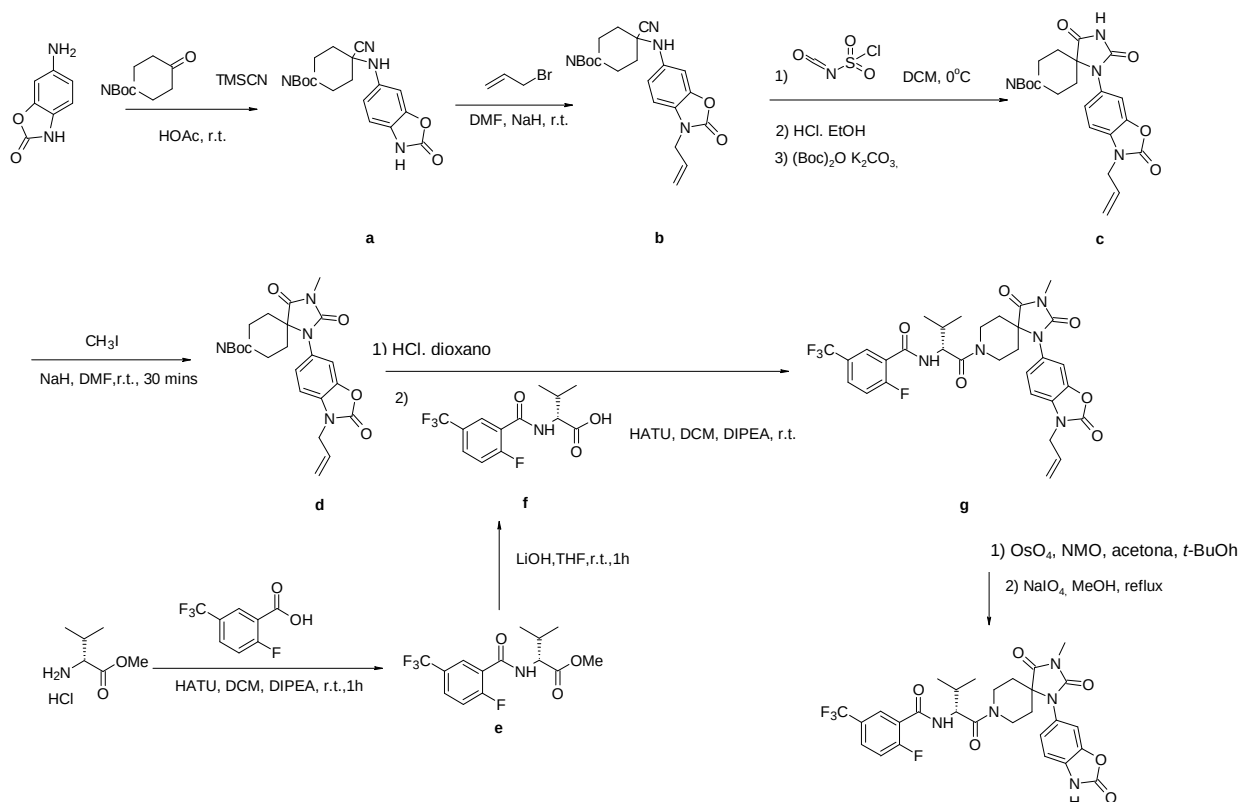
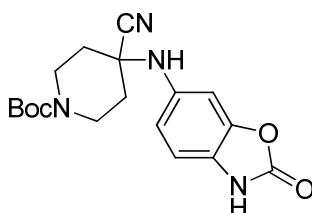
LRMS: $m/z = 588 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.72$ (dd, $J = 30.5, 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 30.8$, 1H), 7.94 (s, 1H), $7.86\text{--}7.61$ (m, 2H), $7.56\text{--}7.34$ (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 49.9, 8.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), $4.44\text{--}3.62$ (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), $2.25\text{--}2.09$ (m, 2H), $1.70\text{--}1.48$ (m, 2H), $0.89\text{--}0.56$ (m, 6H).

Ejemplo 28:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

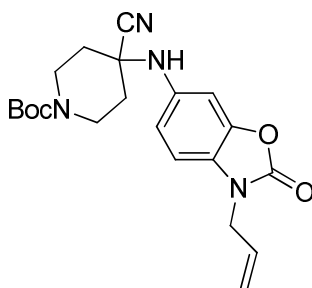


Esquema representativo:**Procedimiento general representativo:*****tert*-Butil-4-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)piperidina-1-carboxilato**

A una solución de 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (6 g, 0,04 mol) en ácido acético (100 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (8,83 g, 0,04 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (5,99 g, 0,06 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadida (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (10 g, 71%).

LCMS (ESI): $m/z = 359.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

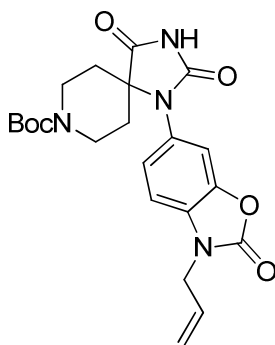
***tert*-Butil-4-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)piperidina-1-carboxilato (1,0 g, 0,0027 mol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,2 g, 60% en aceite, 0,00521 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,35 g, 0,0029 mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:10 para proporcionar *tert*-butil-4-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato como un aceite espeso (600 mg, 58%).

LCMS (ESI): $m/z = 399.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



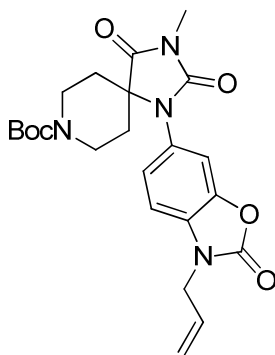
A una solución de *tert*-butil-4-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (0,6 g, 0,0015 mol) en diclorometano (10 mL) se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,32 g, 0,0023 mol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5% (5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). El pH de la mezcla resultante se ajustó a 8 por adición de una solución de carbonato de potasio acuoso al 15%. Se añadió a la mezcla resultante di-*tert*-butilo-dicarbonato (213 g, 0,0015 mol). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-1-(3-

alil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite amarillo (400 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 443.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 3.17-3.30 (m, 2H), 3.92-4.11 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 5.20-5.34 (m, 2H), 5.79-6.01 (m, 2H), 6.78-6.93 (m, 3H).

***terc*-Butil-1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

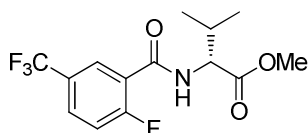


A una solución de *terc*-butil-1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (400 mg, en bruto) en N, N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (138 mg, 60% en aceite, 0,00343 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (220 mg, 0,0015 mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido marrón (240 mg, 35% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 457.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 1.67-1.94 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.93-4.08 (m, 2H), 4.44-4.53 (m, 2H), 5.31-5.47 (m, 2H), 5.81-5.94 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 3H).

(*R*)-Metil-2-(2-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoato

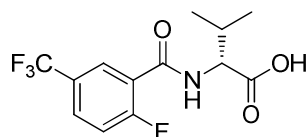


A una solución de ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (15,0 g, 0,072 mol) en diclorometano (500 mL) se añadieron secuencialmente clorhidrato de éster metílico de D-valina (12,0 g, 0,072 mol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (41 g, 0,11 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (23,3 g, 0,18 mol). Antes de su enfriamiento con agua-hielo (50 mL), la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar (*R*)-metil-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoato como un aceite espeso (18,6 g, 81%)

LCMS (ESI): $m/z = 322.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05$ (dd, $J = 6.8, 4.3$ Hz, 6H), 2.22-2.35 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1H).

Ácido (*R*)-2-(2-Fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico

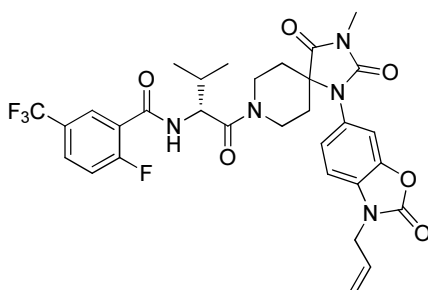


A una solución de (*R*)-metil-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoato (18,6 g, 0,058 mol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (44 mL, 2,0 M, 0,088 mol). Antes de su enfriamiento con agua-hielo (20 mL), la reacción se agitó por 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (5%). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (30 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico como un blanco sólido (16,7 g, 94%).

LCMS (ESI): $m/z = 308.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): $\delta = 0.95$ (dd, $J = 6.7, 4.7$ Hz, 6H), 2.13-2.17 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.58-7.85 (m, 2H), 12.77 (br, 1H).

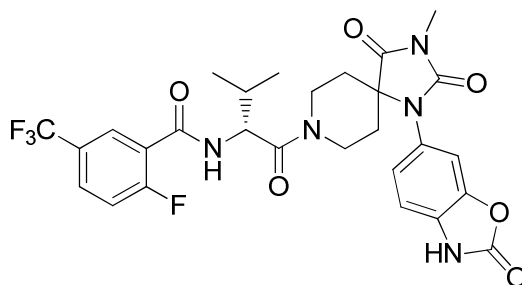
(*R*)-*N*-(1-(1-(3-Alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



Una solución de *tert*-butil-1- (3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,228 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 5 mL) se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo, se le añadió diclorometano (5 mL), ácido (*R*) -2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (79 mg, 0,26 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (146 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de que se interrumpiese mediante la adición de agua hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (diclorometano: metanol = 15:1) para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (120 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): m/z = 646.1 $[M+H]^+$.

(*R*)-2-Fluoro-*N*-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



A una solución de (*R*)-*N*-(1-(1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (120 mg, en bruto) en dioxano/*tert*-BuOH (1: 1) (10 mL) se añadió una solución de tetróxido de osmio en *tert*-BuOH (0,5 mL, 0,1%) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (170 mg, 1,45 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, a la solución resultante se le añadió peryodato de sodio (300 mg, 1,4 mmol). Antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar (*R*)-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (8,0 mg, 5% en dos etapas).

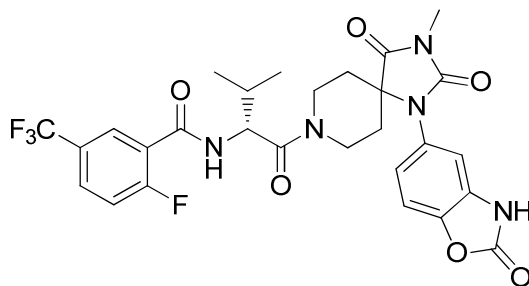
LCMS (ESI): m/z = 606.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.80-1.01 (m, 6H), 1.70-1.91 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 3H), 8.41-8.56 (m, 1H).

Los siguientes 5 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente a partir de *terc*-butil-1-(3-alil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 28-d):

Ejemplo 29:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



39,3 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco.

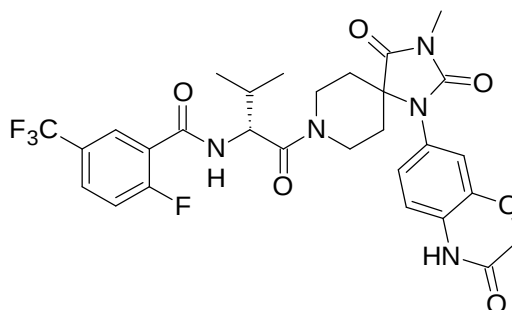
LCMS (ESI): m/z = 606.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.00 (m, 6H), 1.73-2.16 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.81-4.86 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H).

Ejemplo 30:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, utilizando 4-alil-7-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



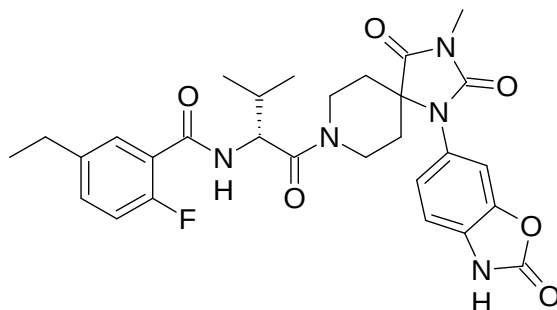
22,5 mg, rendimiento: 13%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 620.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.83$ -1.01 (m, 6H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.39-4.63 (m, 3H), 5.32-5.42 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 7.32-7.47 (m, 1H), 7.86-8.48 (m, 2H).

Ejemplo 31:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



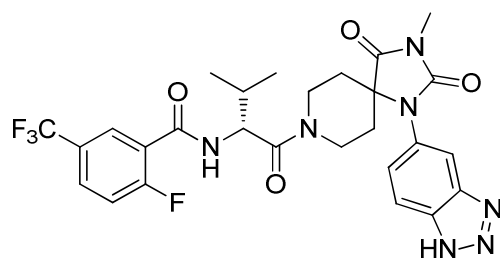
23,4 mg, rendimiento: 39%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ -1.07 (m, 6H), 1.21-1.23 (m, 3H), 1.25-1.99 (m, 8H, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.67-4.69 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 6.87-7.02 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.54-7.74 (m, 2H), 9.37 (m, 1H).

Ejemplo 32:

(R)-N-(1-(1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



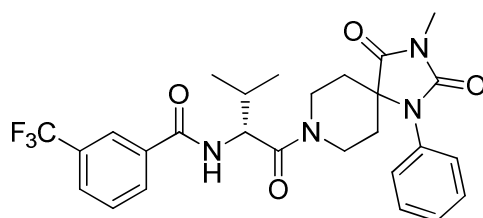
35 mg, rendimiento 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 590.1$ $[M+H]^+$.

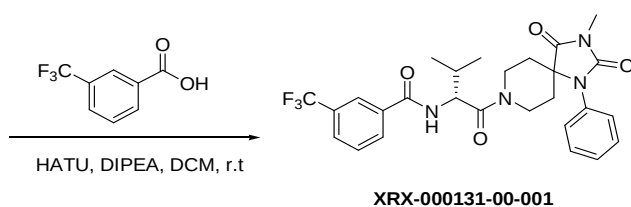
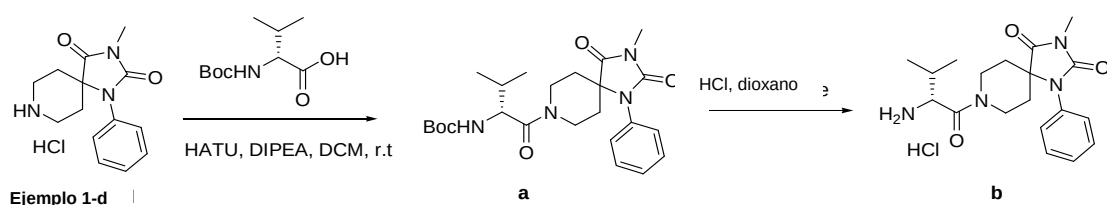
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.69$ (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.95-0.99 (m, 4H), 1.75-2.25 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 7.16-7.46 (m, 2H), 7.72-8.03 (m, 4H).

Ejemplo 33:

(R)-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3- (trifluorometil)benzamida

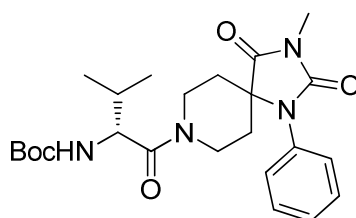


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

(R)-terc-Butil-3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan- 2-il-carbamato

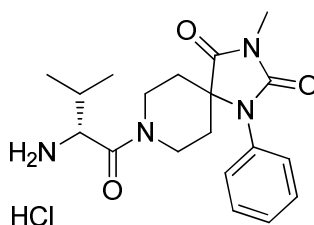


A una mezcla de clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (preparada como se describe en el Ejemplo 1-d) (513 mg, 1,73 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (411 mg, 0,00026 mol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (900 mg, 2,36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (605 mg, 4,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar (*R*)-*terc*-butil-3-metil-1- (3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-ilcarbamato como un aceite incoloro (650 mg, 81%).

LCMS (ESI): $m/z = 459.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.65\text{-}0.92$ (m, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.59-1.94 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.27-4.44 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 1H), 5.15-5.17 (m, 1H), 7.05-7.19 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H).

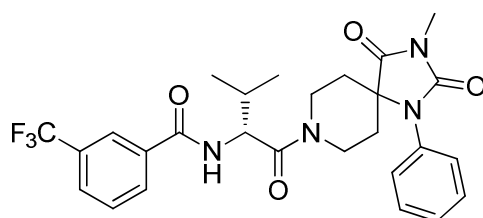
Clorhidrato de (*R*)-8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Una solución de *terc*-butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (458 mg, 1,98 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 ml) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (*R*)-8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido blanco (250 mg, 46%).

LCMS (ESI): $m/z = 359.2$ $[M+H]^+$.

(R)-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de clorhidrato de (*R*)-8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (52 mg, 0,132 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido 3-(trifluorometil)benzoico (23 mg, 0,12 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno] -1*H*-1,2,3-triazolo[4,5- *b*]piridinio-3-óxido (HATU) (68 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar (*R*)-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (34,4 mg, 49%).

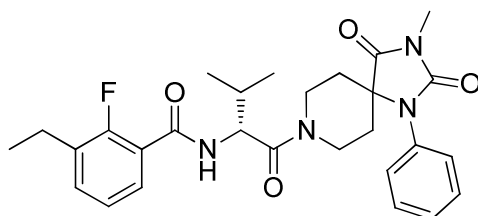
LCMS (ESI): $m/z = 531.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.92\text{--}1.00$ (m, 6H), 1.97-2.19 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.91-4.48 (m, 4H), 4.77-4.91 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 4H), 7.84-8.07 (m, 4H), 8.12-8.14 (m, 1H).

Los siguientes 18 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 34:

(R)-3-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



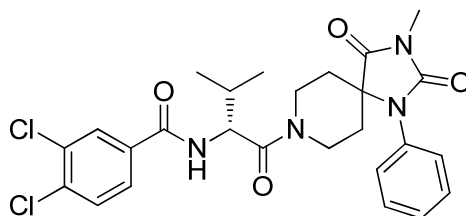
31,2 mg, rendimiento: 51%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.09 (m, 6H), 1.17-1.33 (m, 3H), 1.60-2.24 (m, 5H), 2.73 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.83-4.04 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.37-4.52 (m, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 7.10-7.59 (m, 8H).

Ejemplo 35:

(R)-3,4-Dicloro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



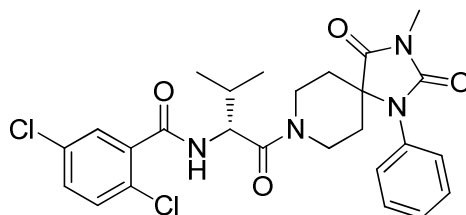
33,9 mg, rendimiento: 50%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 531.2, 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.71-0.90 (m, 6H), 1.58-2.30 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 1H), 4.17-4.58 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.17-7.84 (m, 8H).

Ejemplo 36:

(R)-2,5-Dicloro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



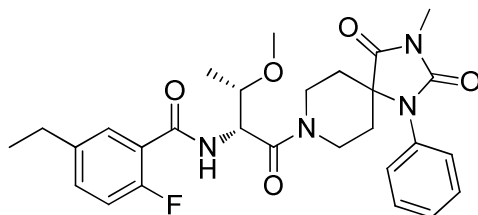
34,4 mg, rendimiento: 51%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 531.2, 533.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.71-1.10 (m, 6H), 1.61-2.25 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.81-4.04 (m, 1H), 4.11-4.58 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 7.12-7.57 (m, 8H).

Ejemplo 37:

5-Etil-2-fluoro-N-((2R, 3S)-3-metoxi-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



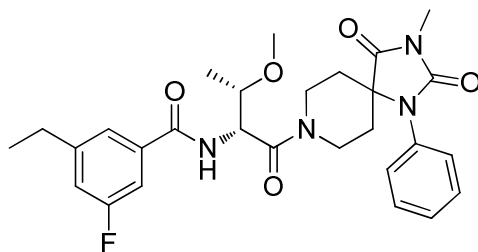
19,8 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.22-1.31 (m, 6H), 1.66-2.83 (m, 6H), 3.03 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.51-4.51 (m, 5H), 5.01-5.17 (m, 1H), 6.73-7.76 (m, 8H).

Ejemplo 38:

3-Etil-5-fluoro-N-((2*R*, 3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



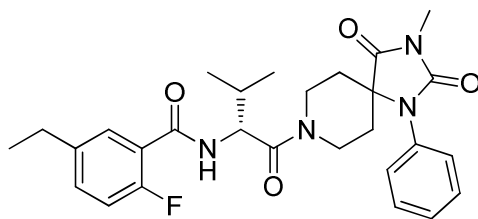
36,0 mg, rendimiento: 54%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.00-1.19 (m, 6H), 1.66-2.71 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.46-4.47 (m, 5H), 5.03-5.11 (m, 1H), 6.69-7.76 (m, 8H).

Ejemplo 39:

(*R*)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



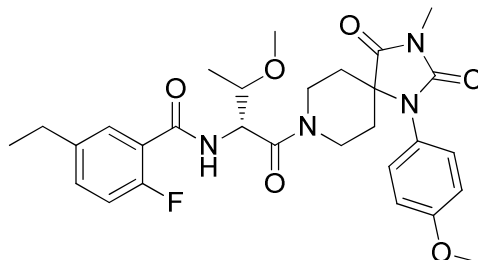
10,0 mg, rendimiento: 17%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 509.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.09 (m, 6H), 1.26-1.30 (m, 3H), 1.57-2.27 (m, 5H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.42-3.56 (m, 1H), 4.14-4.32 (m, 2H), 4.37-4.53 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 7.05-7.61 (m, 8H).

Ejemplo 40:

5-Etil-2-fluoro-N-((2*R*,3*R*)-3-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



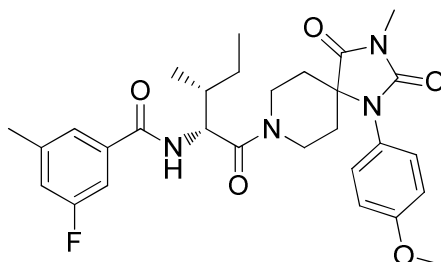
10,0 mg, rendimiento: 15%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02$ - 1.27 (m, 6H), 1.65 - 2.05 (m, 4H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.88 (m, 6H), 4.17 - 4.25 (m, 1H), 4.31 - 4.49 (m, 1H), 5.06 - 5.17 (m, 1H), 6.93 - 7.20 (m, 5H), 7.39 - 7.57 (m, 2H).

Ejemplo 41:

3-Fluoro-N-((2*R*,3*R*)-1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxopentan-2-il)-5-metilbenzamida



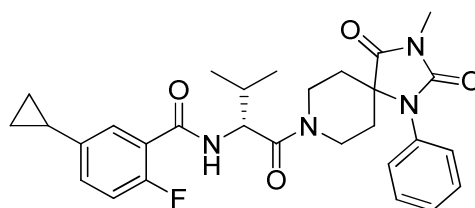
12,8 mg, rendimiento: 11%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 539.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67$ - 0.98 (m, 6H), 1.12 - 1.25 (m, 1H), 1.45 - 1.48 (m, 1H), 1.62 - 2.15 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.47 - 3.51 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.85 - 4.51 (m, 3H), 4.89 - 4.91 (m, 1H), 6.84 - 7.52 (m, 7H).

Ejemplo 42:

(*R*)-5-Ciclopropil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



XRX-000155-00-001

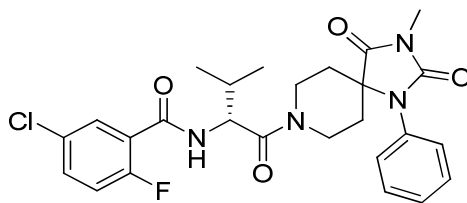
34,0 mg, rendimiento: 39%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 521.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67$ - 0.98 (m, 10H), 1.65 - 2.15 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.47 - 3.51 (m, 1H), 3.91 - 3.94 (m, 1H), 4.23 - 4.49 (m, 2H), 4.80 - 4.90 (m, 1H), 7.05 - 7.51 (m, 8H).

Ejemplo 43:

(*R*)-5-Cloro-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



XRX-000156-00-001

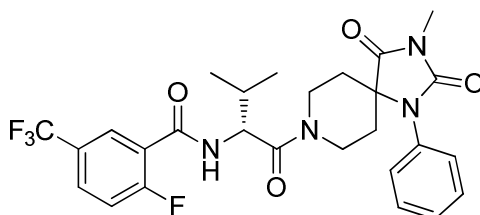
42,0 mg, rendimiento: 48%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 515.2[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.76\text{-}1.01$ (m, 6H), $1.65\text{-}2.15$ (m, 5H), 3.09 (s, 3H), $3.47\text{-}3.51$ (m, 1H), $3.90\text{-}3.95$ (m, 1H), $4.17\text{-}4.47$ (m, 2H), $4.80\text{-}4.82$ (m, 1H), $7.22\text{-}7.75$ (m, 8H).

Ejemplo 44:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



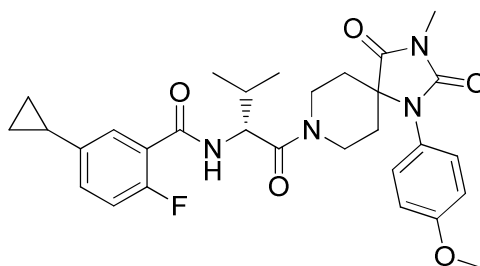
26,9 mg, rendimiento: 55%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 549.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.77\text{-}1.03$ (m, 6H), $1.68\text{-}2.22$ (m, 5H), 3.09 (s, 3H), $3.46\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.93\text{-}3.99$ (m, 1H), $4.18\text{-}4.30$ (m, 1H), $4.40\text{-}4.52$ (m, 1H), $4.83\text{-}4.86$ (m, 1H), $7.23\text{-}7.53$ (m, 6H), $7.85\text{-}8.02$ (m, 2H).

Ejemplo 45:

(R)-5-Ciclopropil-2-fluoro-N-(1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



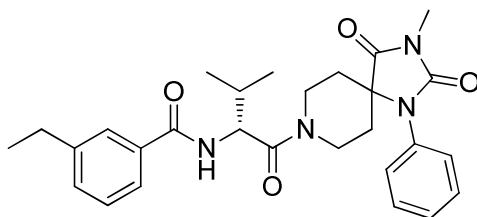
23,0 mg, rendimiento: 36%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 551.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.68\text{-}0.98$ (m, 10H), $1.86\text{-}2.16$ (m, 6H), 3.32 (s, 3H), $3.47\text{-}3.51$ (m, 1H), $3.75\text{-}3.77$ (m, 2H), $3.81\text{-}3.88$ (m, 1H), $3.93\text{-}4.49$ (m, 3H), $4.84\text{-}4.90$ (m, 1H), $6.88\text{-}7.34$ (m, 7H).

Ejemplo 46:

(R)-3-Etil-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



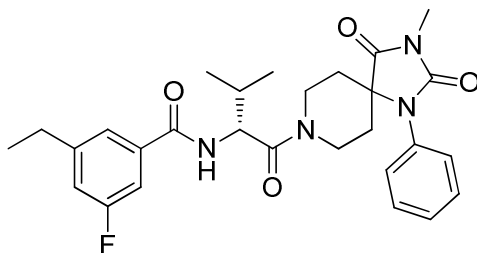
29,5 mg, rendimiento: 50%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 491$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.72\text{-}0.97$ (m, 6H), $1.23\text{-}1.28$ (m, 3H), $1.60\text{-}2.18$ (m, 5H), $2.67\text{-}2.73$ (m, 2H), 3.07 (s, 3H), $3.49\text{-}3.52$ (m, 1H), $3.90\text{-}4.00$ (m, 1H), $4.31\text{-}4.49$ (m, 2H), $4.76\text{-}4.88$ (m, 1H), $7.16\text{-}7.49$ (m, 8H).

Ejemplo 47:

(R)-3-Etil-5-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



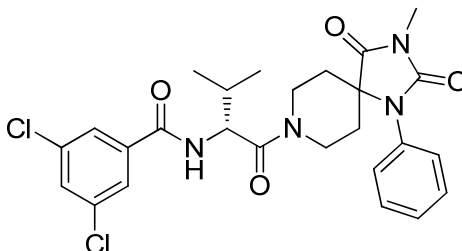
27,6 mg, rendimiento: 45%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.71\text{-}0.96$ (m, 6H), 1.24 (m, 3H), $1.65\text{-}1.68$ (m, 1H), $1.91\text{-}2.09$ (m, 4H), $2.70\text{-}2.72$ (m, 2H), 3.07 (s, 3H), $3.45\text{-}3.47$ (m, 1H), $3.90\text{-}3.96$ (m, 1H), $4.30\text{-}4.47$ (m, 2H), 4.73 (m, 1H), $7.14\text{-}7.50$ (m, 9H).

Ejemplo 48:

(R)-3,5-Dicloro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



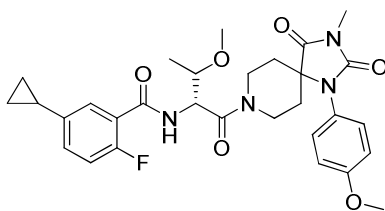
18,5 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.71\text{-}0.96$ (m, 6H), $1.63\text{-}1.73$ (m, 1H), $1.81\text{-}2.61$ (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), $4.22\text{-}4.51$ (m, 2H), 4.71 (m, 1H), $7.18\text{-}8.65$ (m, 8H).

Ejemplo 49:

5-Ciclopropil-2-fluoro-N-((2*R*,3*R*)-3-metoxi-1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



XRX-100053-00-001

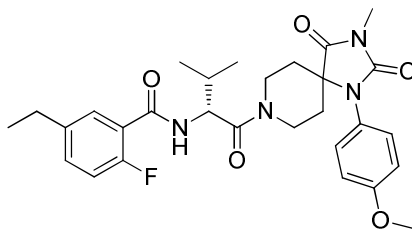
27,2 mg, rendimiento: 31%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 567 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.70\text{-}0.82$ (m, 2H), $0.91\text{-}1.03$ (m, 4H), $1.14\text{-}1.32$ (m, 2H), $1.60\text{-}1.79$ (m, 1H), $1.83\text{-}2.17$ (m, 4H), $2.99\text{-}3.11$ (m, 3H), $3.13\text{-}3.15$ (m, 2H), $3.71\text{-}4.01$ (m, 6H), 4.14 (m, 1H), $4.47\text{-}4.49$ (m, 1H), $5.03\text{-}5.26$ (m, 1H), $6.95\text{-}7.01$ (m, 1H), $7.02\text{-}7.33$ (m, 5H), $7.50\text{-}7.71$ (m, 1H).

Ejemplo 50:

(*R*)-5-Etil-2-fluoro-N-(1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



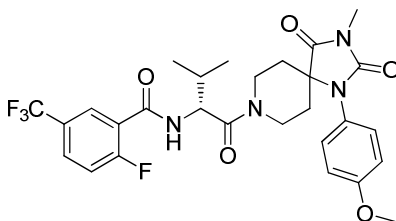
43,7 mg, rendimiento: 68%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 539 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.74\text{-}1.08$ (m, 6H), $1.21\text{-}1.38$ (m, 3H), $1.60\text{-}1.75$ (m, 1H), $1.78\text{-}2.25$ (m, 4H), $2.62\text{-}2.80$ (m, 2H), 3.08 (s, 3H), $3.41\text{-}3.48$ (m, 1H), $3.56\text{-}3.76$ (m, 2H), $3.84\text{-}3.93$ (m, 1H), $4.18\text{-}4.27$ (m, 2H), $4.48\text{-}4.86$ (m, 2H), $6.90\text{-}6.92$ (m, 1H), $7.00\text{-}7.26$ (m, 4H), 7.45 (m, 2H).

Ejemplo 51:

(*R*)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3 metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



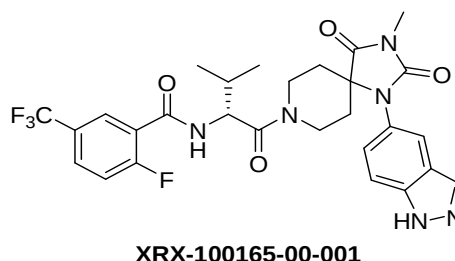
40,0 mg, rendimiento: 47%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 579 [M+H]^+$.

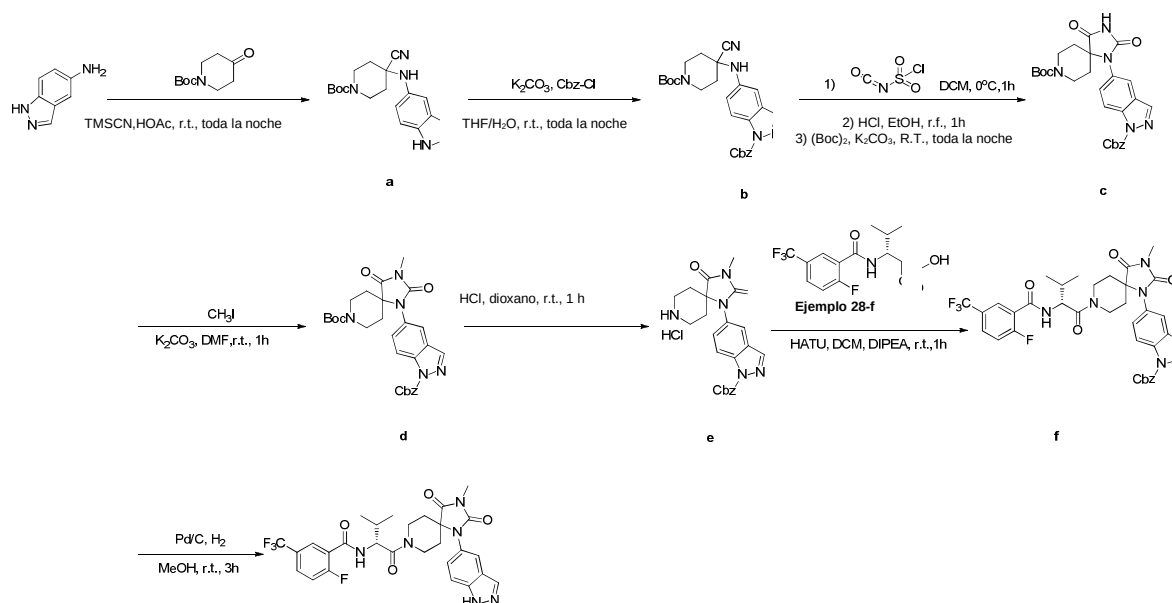
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.01 (m, 6H), 1.66-2.17 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.94-4.22 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.94 (m, 2H).

Ejemplo 52:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

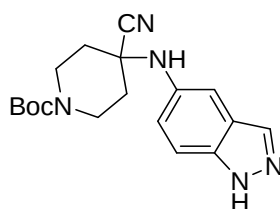


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-carboxilato



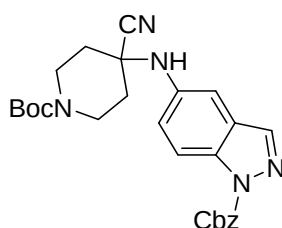
A una solución de 1*H*-indazol-5-amina (25,0 g, 0,19 mol) en ácido acético (300 mL) se añadió *terc*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (45,0 g, 0,22 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (37,0 g, 0,37 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL). La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó

con agua (3 x 50 mL) para proporcionar *tert*-Butil-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-carboxilato como un sólido marrón (60,0 g, 93%).

LCMS (ESI): $m/z = 342.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.41$ (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.8 (br, 1H).

Bencil-5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-il)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato

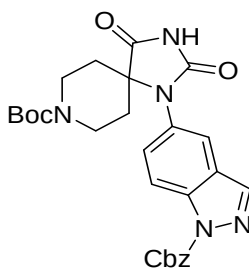


XXR-100165-00-001-b

A una solución de *tert*-butil-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (60,0 g, 0,18 mol) en tetrahidrofurano:agua (300 mL, 1:1) se añadió carbonato de potasio (57,0 g, 0,41 mol) y cloroformiato de bencilo (53,0 g, 0,31 mol) a 0°C. Después de agitar durante la noche, la capa orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:diclorometano:éter de petróleo = 1:2:2 para dar bencil-5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-il)amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido marrón (60,0 g, 70%).

LCMS (ESI): $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

Bencil-5-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato



XXR-100165-00-001-c

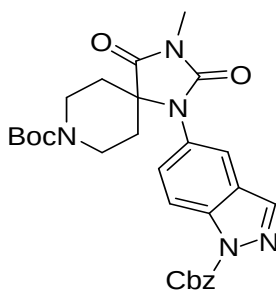
A una solución de bencil-5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidin-4-il) amino)-1*H*-indazol-1-carboxilato (10,0 g, 0,021 mol) en diclorometano (200 mL) se añadió isocianato de clorosulfonilo (20 mL, 0,23 mol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso 5%

(100 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (100 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se añadió a tetrahidrofurano (20 mL) y el pH se ajustó a 8 por adición de una solución de carbonato de potasio acuoso al 15%. Después, se añadió di-*tert*-butildicarbonato (5,9 g, 0,027 mol) en tetrahidrofurano (100 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 50:1 para dar bencil-5-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido amarillo (3,0 g, 27%).

LCMS (ESI): m/z = 520.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (s, 9H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 4.02 (br, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.25-7.41 (m, 5H), 7.51-7.57 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.29-8.32 (d, 1H, J = 9.2 Hz).

Bencil-5-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato



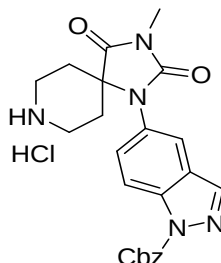
XRX-100165-00-001-d

A una solución de bencil-5-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (10,0 g, 0,019 mol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se añadió carbonato de potasio, (5,32 g, 0,039 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, yodometano (1,58 mL, 0,025 mol) se añadió. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 40:1 para dar bencil-5-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido blanco (7,5 g, 73%).

LCMS (ESI): m/z = 534.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.86-1.90 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.51 (br, 2H), 3.86-4.10 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H, J = 8.9 Hz, J = 1.9 Hz), 7.40 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 8.20 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.6 Hz).

Clorhidrato de bencil-5-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato

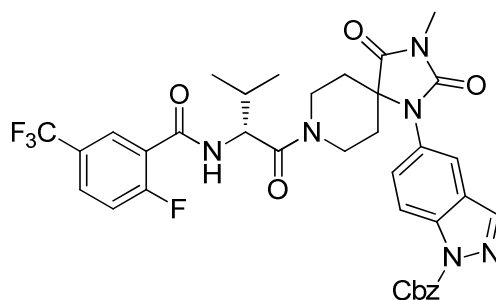


XXR-100165-00-001-e

Una solución de bencil-5-(8- (*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (3,50 g, 0,00657 mol) en ácido clorhídrico en dioxano (10 mL, 6,0 M) se agitó 1 hora. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 10 mL) para dar clorhidrato de bencil-5-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido blanco (1,98 g, 70%).

LCMS (ESI): $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

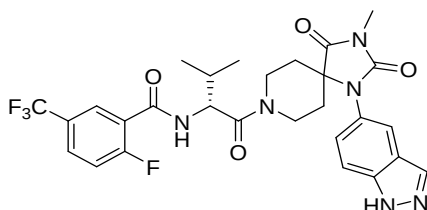
(*R*)-Bencil-5-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato



A una solución de clorhidrato de bencil-5-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (5,0 g, 0,011 mol) en diclorometano (100 mL) se añadieron secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 26-f) (2,9 g, 0,0094 mol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (5,33 g, 0,01406 mol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 g, 0,024 mol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de inactivar con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-bencil-5-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido blanco (5,1 g, 76%).

LCMS (ESI): $m/z = 723.0$ $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100165-00-001

Una mezcla de (*R*)-bencil-5-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)butanoil-3-metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3, 8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (350 mg, 0,48 mmol) y paladio sobre carbono (50 mg, 5%) en metanol (50 mL) se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (5 × 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 5% al 60%) para producir (*R*)-N-(1-(1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (78 mg, 27%).

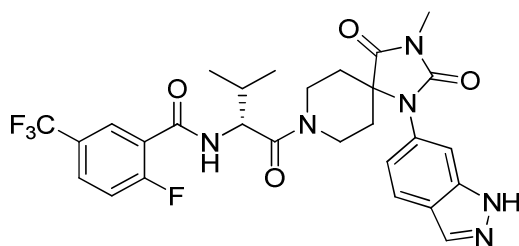
LCMS (ESI): $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67\text{-}0.99$ (m, 6H), 1.74-2.26 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.18-4.52 (m, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H), 7.16-7.68 (m, 3H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.87-8.15 (m, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H).

Los siguientes 22 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 53:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-6-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100207-00-001

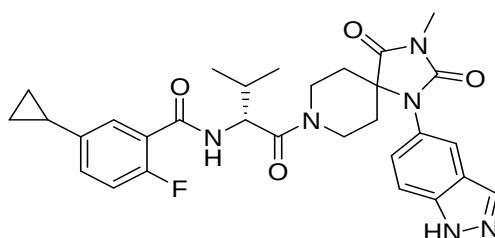
73,2 mg, rendimiento: 30%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 589.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.79$ - 1.04 (m, 6H), 1.84 - 2.13 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.48 - 3.54 (m, 1H), 4.02 - 4.06 (m, 2H), 4.60 - 4.64 (m, 1H), 4.97 - 5.01 (m, 1H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 7.42 - 8.01 (m, 4H), 8.13 - 8.34 (m, 1H).

Ejemplo 54:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-ciclopropil-2-fluorobenzamida



XRX-100276-00-001

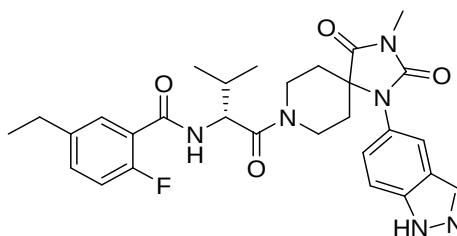
29,7 mg, rendimiento: 37%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 561.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.63$ - 1.00 (m, 10H), 1.72 - 2.25 (m, 6H), 3.11 (s, 3H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 4.16 - 4.51 (m, 2H), 4.80 - 4.82 (m, 1H), 6.89 - 7.11 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 7.65 - 7.67 (m, 1H), 7.77 - 8.03 (m, 1H), 8.10 - 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 55:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-etil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



XRX-100277-00-001

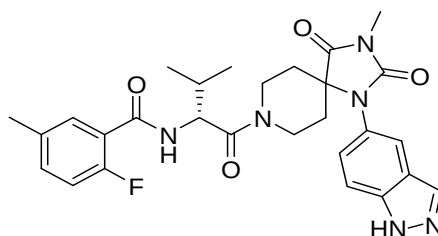
29,4 mg, rendimiento: 46%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 549.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67$ - 1.04 (m, 6H), 1.18 - 1.31 (m, 3H), 1.73 - 2.25 (m, 5H), 2.58 - 2.70 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.47 - 3.50 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 4.16 - 4.51 (m, 2H), 4.81 - 4.88 (m, 1H), 6.90 - 6.94 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 8.03 - 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 56:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-metilbenzamida



XRX-100278-00-001

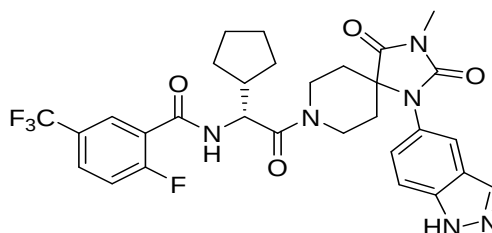
25,2 mg, rendimiento: 39%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 535.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.66\text{-}0.97$ (m, 6H), $1.72\text{-}2.34$ (m, 8H), 3.10 (s, 3H), $3.45\text{-}3.54$ (m, 1H), $3.92\text{-}3.98$ (m, 1H), $4.25\text{-}4.50$ (m, 2H), $4.80\text{-}4.82$ (m, 1H), $6.86\text{-}7.09$ (m, 1H), $7.17\text{-}7.28$ (m, 3H), $7.50\text{-}7.52$ (m, 1H), $7.64\text{-}7.76$ (m, 1H), $8.04\text{-}8.15$ (m, 1H).

Ejemplo 57:

(R)-N-(2-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-ciclopentil-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100415-00-001

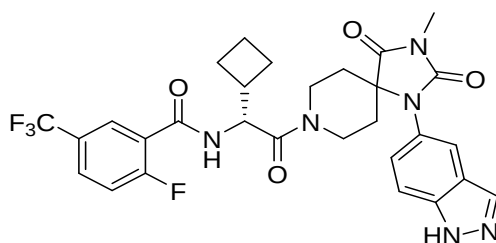
33,7 mg, rendimiento: 41%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 615.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23\text{-}1.96$ (m, 10H), $2.09\text{-}2.23$ (m, 2H), $2.34\text{-}2.40$ (m, 1H), 3.10 (s, 3H), $3.48\text{-}3.54$ (m, 1H), $3.92\text{-}4.00$ (m, 1H), $4.30\text{-}4.33$ (m, 1H), $4.47\text{-}4.51$ (m, 1H), $4.83\text{-}4.84$ (m, 1H), $7.14\text{-}7.30$ (m, 2H), $7.39\text{-}7.52$ (m, 1H), $7.66\text{-}7.68$ (m, 1H), $7.74\text{-}7.86$ (m, 2H), $7.96\text{-}8.15$ (m, 1H).

Ejemplo 58:

(R)-N-(2-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-ciclobutil-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100430-00-001

33,6 mg, rendimiento: 41%, sólido blanco.

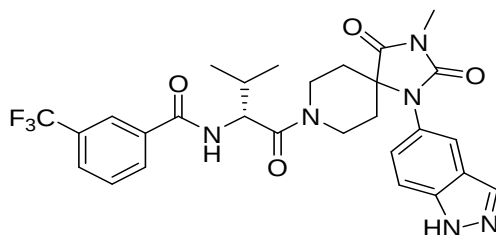
LCMS (ESI): $m/z = 601.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58\text{-}1.88$ (m, 10H), 2.54-2.77 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 2H), 4.48-4.61 (m, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 3H), 7.44-7.62 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H).

Ejemplo 59:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)benzamida

(Este compuesto se obtuvo como el derivado des-cloro del Ejemplo 57)



XRX-100433-00-001

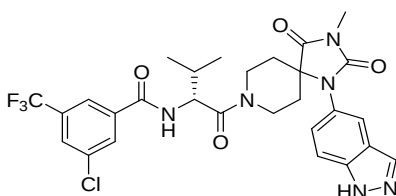
6,9 mg, rendimiento: 11%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 571.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.61\text{-}0.62$ (m, 1H), 0.86-0.88 (m, 1H), 0.94-1.09 (m, 4H), 1.75-2.25 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.77-7.96 (m, 2H), 8.01-8.18 (m, 2H).

Ejemplo 60:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100462-00-001

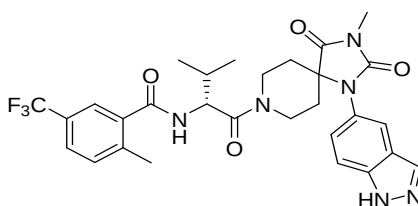
8,8 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 605.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.85-0.87 (m, 1H), 0.95-0.99 (m, 4H), 1.06-1.08 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.07-2.34 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.23-4.52 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 3H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H).

Ejemplo 61:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100474-00-001

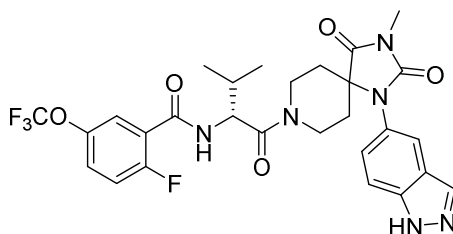
22,0 mg, rendimiento: 54%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 585.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.58-1.10 (m, 6H), 1.70-1.89 (m, 3H), 2.10-2.12 (m, 4H), 2.34-2.43 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 4.17-4.62 (m, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.50-7.84 (m, 3H), 8.00-8.10 (m, 1H).

Ejemplo 62:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzamida



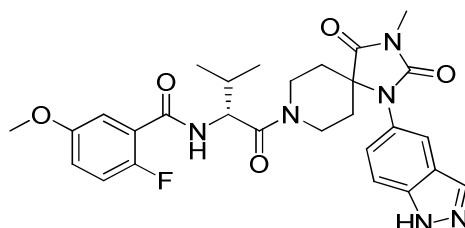
18,4 mg, rendimiento: 28%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 605.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.67-0.97 (m, 6H), 1.71-2.12 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.81-4.83 (m, 1H), 7.07-7.41 (m, 6H), 8.03-8.15 (m, 1H).

Ejemplo 63:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-metoxibenzamida



XRX-100485-00-001

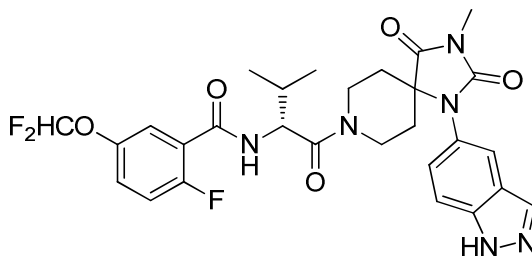
22,2 mg, rendimiento: 34%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.67-0.68 (m, 1H), 0.80-0.82 (m, 1H), 0.95-0.97 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 3H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 4.37-4.51 (m, 1H), 4.81-4.83 (m, 1H), 6.90-7.28 (m, 4H), 7.50-7.66 (m, 1H), 7.64-7.76 (m, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H).

Ejemplo 64:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida



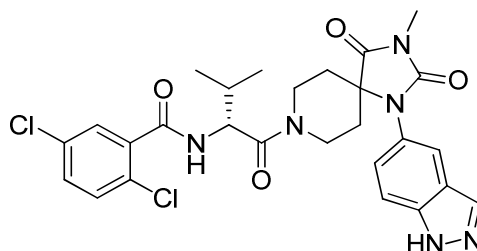
3,5 mg, 6,7% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.67-0.98 (m, 6H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.95-2.09 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.37-4.52 (m, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 6.63-6.81 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H).

Ejemplo 65:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,5-diclorobenzamida



XRX-100501-00-001

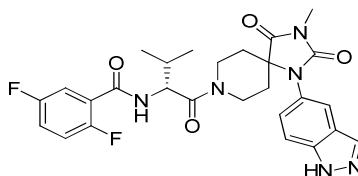
41,2 mg, 29% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 571.1, 573.1 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.63\text{-}1.00$ (m, 6H), $1.68\text{-}2.23$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.32\text{-}3.51$ (m, 1H), $3.92\text{-}3.98$ (m, 1H), $4.17\text{-}4.50$ (m, 2H), $4.72\text{-}4.77$ (m, 1H), $7.14\text{-}7.21$ (m, 2H), $7.26\text{-}7.35$ (m, 1H), $7.43\text{-}7.46$ (m, 1H), $7.53\text{-}7.76$ (m, 2H), $8.03\text{-}8.15$ (m, 1H).

Ejemplo 66:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2,5-difluorobenzamida



XRX-100502-00-001

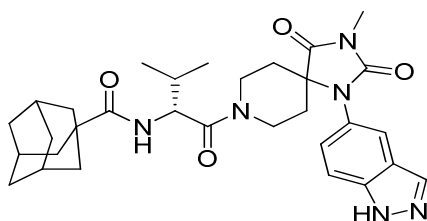
20,9 mg, 31,3% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 539.1 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67\text{-}0.98$ (m, 6H), $1.72\text{-}1.80$ (m, 1H), $1.88\text{-}1.95$ (m, 1H), $2.08\text{-}2.24$ (m, 3H), 3.10 (s, 1H), $3.46\text{-}3.53$ (m, 1H), $4.15\text{-}4.29$ (m, 1H), $4.48\text{-}4.52$ (m, 1H), $4.80\text{-}4.81$ (m, 1H), $4.90\text{-}4.91$ (m, 1H), $7.00\text{-}7.07$ (m, 4H), $7.65\text{-}7.74$ (m, 1H), $8.03\text{-}8.15$ (m, 2H).

Ejemplo 67:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-1-admantanocarboxilamida



XXR-100503-00-001

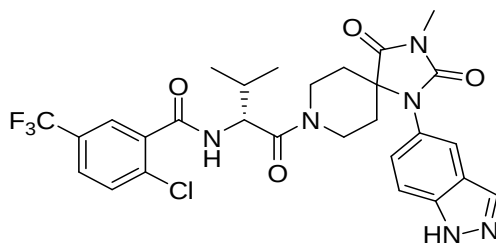
2,5 mg, 10,3% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 561.3 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.58-0.88 (m, 6H), 1.45-1.92 (m, 20H), 3.32 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 1H), 4.38-4.55 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.13-8.14 (m, 1H).

Ejemplo 68:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-cloro-5-(trifluorometil)benzamida



XXR-100505-00-001

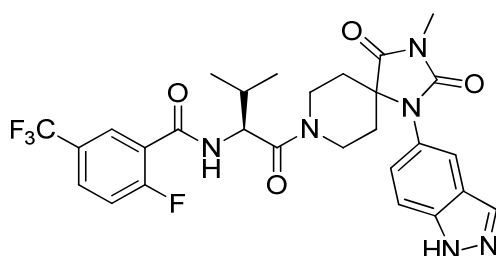
50 mg, 67% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 605.1, 607.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.99-0.66 (m, 6H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.00-2.28 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 1H), 4.34-4.54 (m, 2H), 4.74-4.82 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H), 8.00-8.16 (m, 1H).

Ejemplo 69:

(S)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



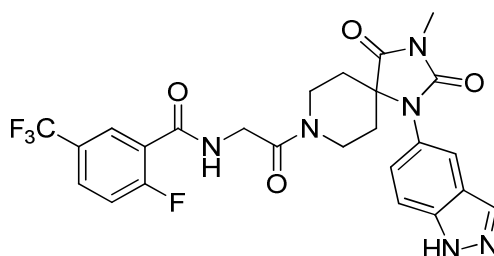
81,1 mg, 57% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.67\text{-}0.99$ (m, 6H), 1.74-2.16 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.94-4.52 (m, 3H), 4.81-4.89 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.76-7.87 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H).

Ejemplo 70:

N-(2-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



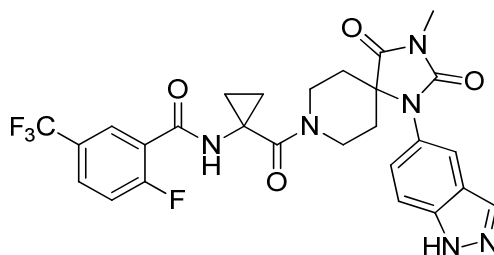
14,9 mg, 15% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 547.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.80\text{-}2.13$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.42-3.61 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.71-7.72 (m, 1H), 7.82-7.83 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H).

Ejemplo 71:

N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-Carbonil)ciclopropil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



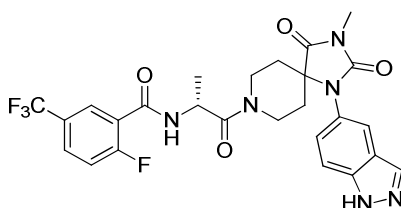
36,8 mg, 11% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 573.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.26\text{-}1.36$ (m, 4H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.10-2.13 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.59-3.80 (m, 2H), 4.31-4.35 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.01 (s, 1H).

Ejemplo 72:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxopropan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



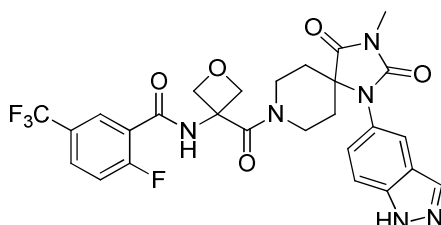
22,2 mg, 14% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 561.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.23\text{-}1.37$ (m, 3H), $1.78\text{-}2.13$ (m, 4H), 3.11 (s, 3H), $3.50\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.96\text{-}4.08$ (m, 2H), $4.46\text{-}4.49$ (m, 1H), $5.02\text{-}5.04$ (m, 1H), $7.22\text{-}7.29$ (m, 1H), $7.41\text{-}7.59$ (m, 1H), $7.71\text{-}7.78$ (m, 1H), $7.86\text{-}7.91$ (m, 2H), $8.07\text{-}8.15$ (m, 2H).

Ejemplo 73:

N-(3-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carbonil)oxetan-3-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



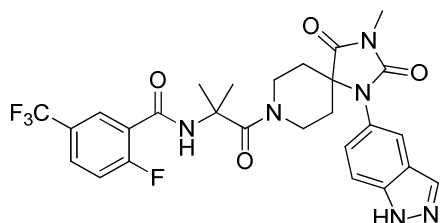
4,8 mg, 6% de rendimiento, sólido de color amarillo.

LRMS $m/z = 588$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.61$ (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), $8.15\text{-}8.09$ (m, 1H), 7.94 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 16.3, 6.0$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 28.0, 6.2$ Hz, 2H), $3.64\text{-}3.44$ (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), $2.21\text{-}2.08$ (m, 2H), $1.79\text{-}1.58$ (m, 2H).

Ejemplo 74:

N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



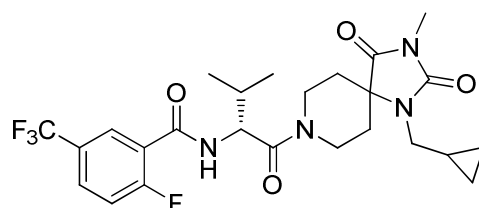
23,8 mg, 14% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 597.1$ $[M+Na]^+$.

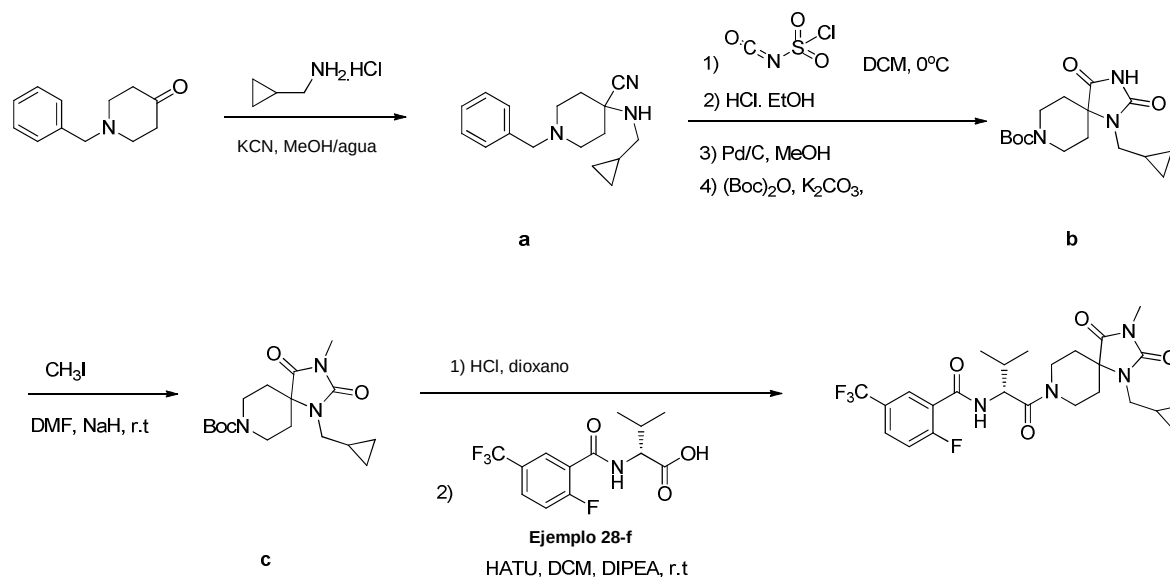
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.47$ (s, 6H), $1.68\text{-}1.84$ (m, 2H), $2.01\text{-}2.05$ (m, 2H), 3.06 (s, 3H), $3.55\text{-}3.87$ (br, 2H), $4.39\text{-}4.50$ (m, 2H), $7.03\text{-}7.06$ (m, 1H), $7.29\text{-}7.42$ (m, 2H), $7.53\text{-}7.54$ (m, 1H), $7.67\text{-}7.69$ (m, 1H), $7.81\text{-}7.84$ (m, 1H), $7.93\text{-}7.94$ (m, 1H).

Ejemplo 75:

(R)-N-(1-(1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

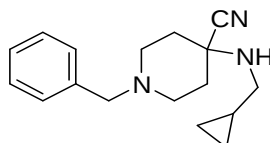


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

1-Bencil-4-(ciclopropilmetilamino)piperidina-4-carbonitrilo

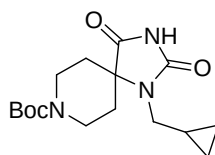


XX-100267-00-001-a

A una mezcla de clorhidrato de ciclopropolmetanamina (500 mg, 4,7 mmol) en metanol:agua (9:1, 50 mL) se añadió 1-bencilpiperidin-4-ona (700 mg, 3,7 mmol) y cianuro de potasio (200 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con carbonato de potasio acuoso (10%, 30 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para dar 1-bencil-4-(ciclopropilmetilamino)piperidina-4-carbonitrilo en forma de un aceite amarillo (450 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$.

terc-Butil-1-(ciclopropilmetil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

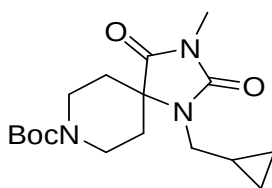


XRX-100267-00-001-b

A una solución de 1-bencil-4-(ciclopropilmetilamino)piperidina-4-carbonitrilo (450 mg, en bruto) en diclorometano se añadió isocianato de clorosulfonilo (300 mg, 2,11 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5% (5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol. Después de agitar durante 5 minutos, 5% de paladio sobre carbono se añadió (150 mg, 50% mojado con agua). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a tetrahidrofurano (20 mL) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición de carbonato de potasio acuoso (15%). Después, se añadió di-*terc*-butil-dicarbonato (300 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(ciclopropilmetil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite amarillo (200 mg, 13% en dos etapas).

LCMS (ESI): m/z = 324.2 $[M+H]^+$.

***terc*-Butil-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



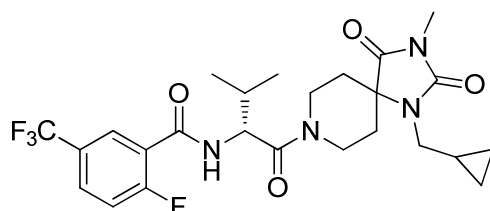
XRX-100267-00-001-c

A una solución de *terc*-butil-1-(ciclopropilmetil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (200 mg, 0,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió hidruro de sodio (50 mg, 60% en aceite, 1,30 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (100 mg, 0,74 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 5% al 50%) para proporcionar *terc*-butil-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (110 mg, 52%).

LCMS (ESI): $m/z = 338.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.29\text{-}0.35$ (m, 2H), $0.46\text{-}0.57$ (m, 2H), 1.45 (s, 9H), $1.56\text{-}1.69$ (m, 3H), $1.83\text{-}1.94$ (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), $3.37\text{-}3.56$ (m, 2H), $3.96\text{-}4.12$ (m, 2H).

(R)-N-(1-(1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



Una solución de *tert*-butil-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (110 mg, 0,35 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió diclorometano (5 mL), ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (100 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de 1- [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo [4,5-*b*]piridino-3-óxido (HATU) (150 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (44,6 mg, 24%).

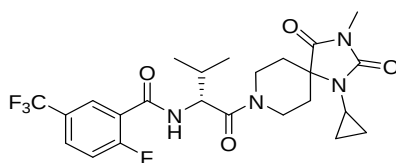
LCMS (ESI): $m/z = 527.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.29\text{-}0.33$ (m, 2H), $0.46\text{-}0.54$ (m, 3H), $1.04\text{-}1.11$ (m, 6H), $1.75\text{-}1.84$ (m, 2H), $1.95\text{-}2.05$ (m, 1H), $2.15\text{-}2.19$ (m, 1H), $2.35\text{-}2.41$ (m, 1H), 3.01 (s, 3H), $3.17\text{-}3.20$ (m, 2H), $3.42\text{-}3.48$ (m, 1H), $3.92\text{-}3.95$ (m, 1H), $4.11\text{-}4.33$ (m, 1H), $4.57\text{-}4.60$ (m, 1H), $4.90\text{-}4.95$ (m, 1H), $7.41\text{-}7.48$ (m, 1H), 7.91 (s, 1H), $8.04\text{-}8.06$ (m, 1H), 8.56 (s, 1H).

Los siguientes 5 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 76:

(R)-N-(1-(1-Ciclopropil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100252-00-001

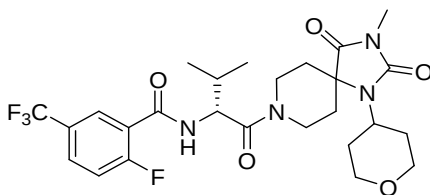
137,2 mg, rendimiento: 12%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 513.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.78\text{-}0.91$ (m, 4H), $1.03\text{-}1.11$ (m, 6H), $1.80\text{-}1.97$ (m, 2H), $2.14\text{-}2.48$ (m, 4H), 2.97 (s, 3H), $3.46\text{-}3.52$ (m, 1H), $3.93\text{-}3.99$ (m, 1H), $4.32\text{-}4.34$ (m, 1H), $4.57\text{-}4.61$ (m, 1H), $4.95\text{-}5.01$ (m, 1H), $7.45\text{-}7.50$ (m, 1H), $7.89\text{-}7.90$ (m, 1H), $8.03\text{-}8.05$ (m, 1H), 8.60 (m, 1H).

Ejemplo 77:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(-3-metil-2,4-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100288-00-001

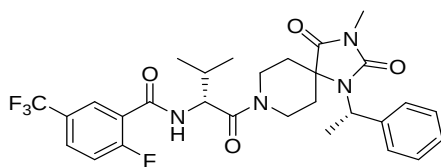
7,8 mg, rendimiento: 4%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 557.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05\text{-}1.12$ (m, 6H), $1.47\text{-}1.57$ (m, 2H), $1.75\text{-}2.02$ (m, 3H), $2.12\text{-}2.28$ (m, 1H), $2.37\text{-}2.68$ (m, 3H), 2.96 (s, 3H), $3.50\text{-}3.53$ (m, 4H), $3.88\text{-}4.06$ (m, 3H), $4.28\text{-}4.36$ (m, 1H), $4.54\text{-}4.66$ (m, 1H), $4.87\text{-}5.00$ (m, 1H), $7.47\text{-}7.60$ (m, 1H), $7.90\text{-}7.92$ (m, 1H), $7.95\text{-}7.89$ (m, 1H).

Ejemplo 78:

2-Fluoro-N-((R)-3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-((S)-1-feniletíl)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100290-00-001

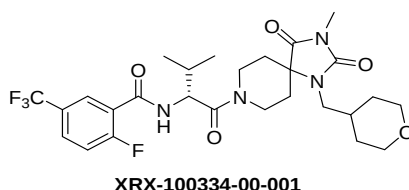
45,0 mg, rendimiento: 36%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 577.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02\text{-}1.15$ (m, 6H), $1.77\text{-}2.23$ (m, 8H), 3.00 (s, 3H), $3.41\text{-}3.47$ (m, 1H), $3.91\text{-}3.97$ (m, 1H), $4.29\text{-}4.32$ (m, 1H), $4.49\text{-}4.68$ (m, 2H), $4.87\text{-}4.94$ (m, 1H), $7.21\text{-}7.50$ (m, 5H), $7.88\text{-}8.08$ (m, 2H), $8.47\text{-}8.59$ (m, 1H).

Ejemplo 79:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil) benzamida



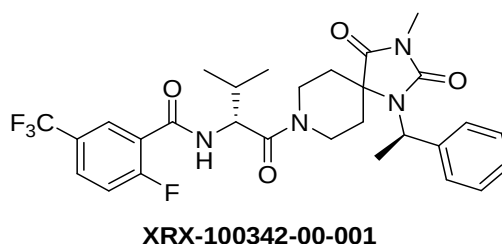
71,7 mg, rendimiento: 42%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 571.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.04$ - 1.11 (m, 6H), 1.12 - 1.14 (m, 1H), 1.27 - 1.30 (m, 2H), 1.61 - 1.67 (m, 2H), 1.17 - 2.08 (m, 5H), 2.37 - 2.44 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.12 - 3.17 (m, 2H), 3.30 - 3.46 (m, 2H), 3.90 - 3.97 (m, 3H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 4.58 - 4.61 (m, 1H), 4.96 - 4.98 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.09 - 7.92 (m, 1H), 8.06 - 8.07 (m, 1H).

Ejemplo 80:

2-Fluoro-N-((R)-3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-((R)-1-feniletil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



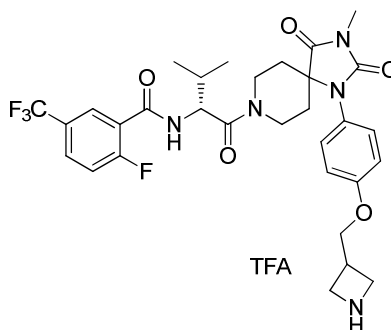
16,0 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 577.2$ $[M+H]^+$.

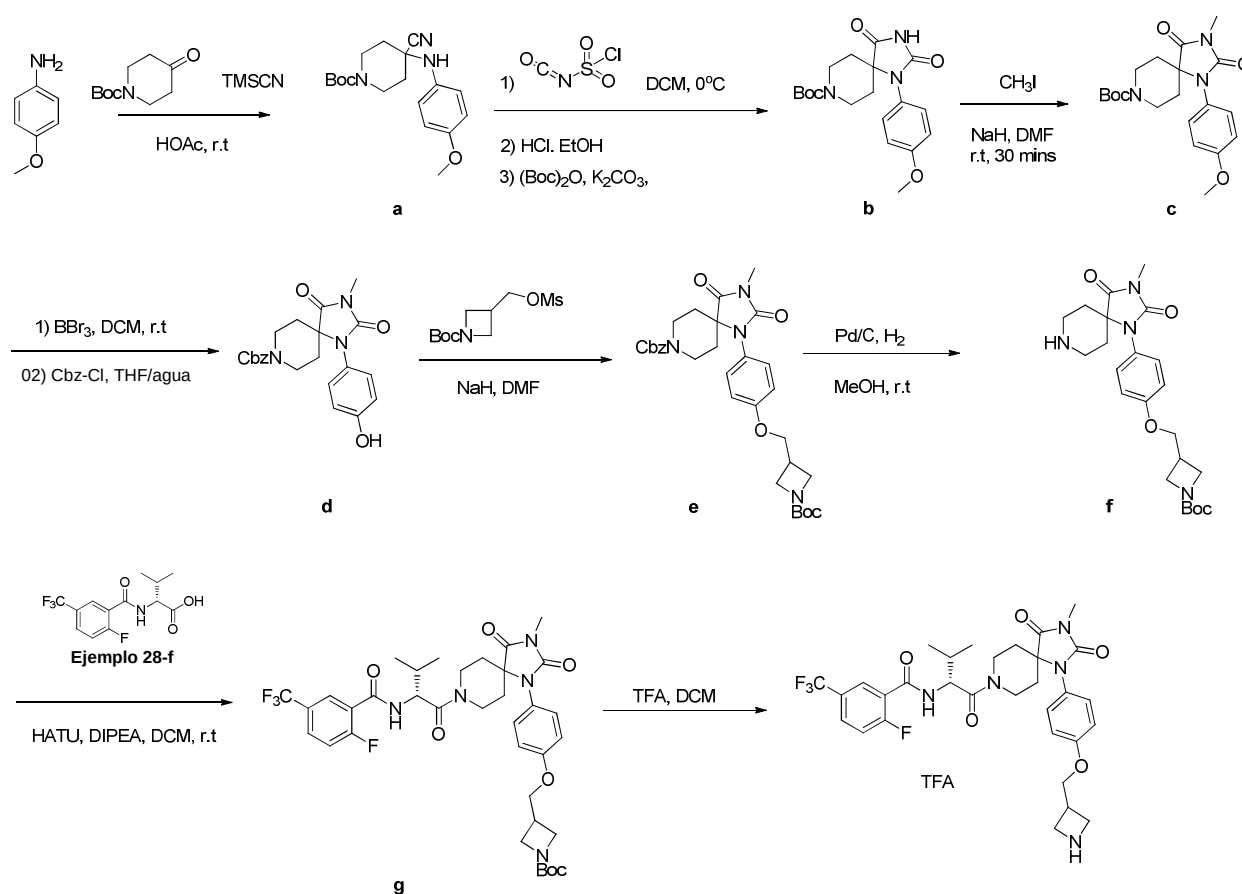
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.95$ - 1.14 (m, 6H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 2.25 - 2.43 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.37 - 3.61 (m, 1H), 3.90 - 4.22 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 7.2 - 7.61 (m, 7H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 8.29 - 8.43 (m, 1H).

Ejemplo 81:

Sal del ácido trifluoroacético (R)-N-(1-(1-(4-azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida

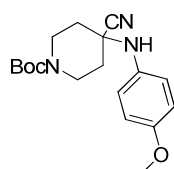


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

tert-Butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato



XRX-100111-04-01-a

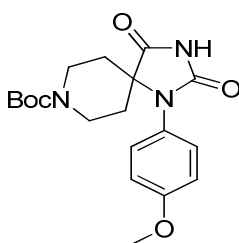
A una solución de 4-metoxianilina (2 g, 16 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (3,5 g, 17,5 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (1,9 g, 19 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadida

(50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (5,0 g, 86 %).

LCMS (ESI): $m/z = 332.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 1.65-1.89 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 2H) 3.68 (s, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

***tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

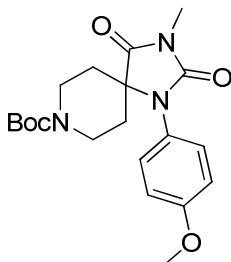


XRX-100111-04-001-b

A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato (2,0 g, 6 mmol) en diclorometano se añadió isocianato de clorosulfonilo (2,3 g, 16 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5% (2 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (10 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a pH 8 por adición de una solución de carbonato de potasio acuoso al 10%. Después, se añadió di-*tert*-butil-dicarbonato (2,5 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 10:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (1,02 g, 45%).

LCMS (ESI): $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



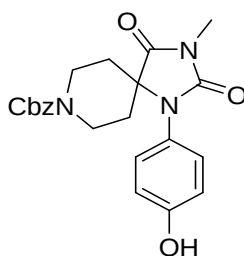
XRX-100111-00-001-c

A una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,0 mg, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,2 g, 60% en aceite, 5,2 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (0,37 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (140 mg, 67%).

LCMS (ESI): m/z = 390.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (s, 9H), 1.62-1.86 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.39-3.56 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2H).

Bencil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

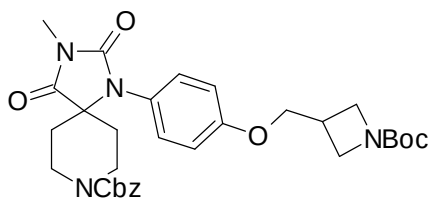


XRX-100111-04-001-d

A una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,0 g, 2,5 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió tribromuro de boro (4 g, 15 mmol) a 0°C. Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (5 mL). A la mezcla se le añadió cloroformiato de bencilo (1,56 g, 3,6 mmol) y una solución acuosa de hidróxido sódico 10% (12 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se separó y se desechó. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo (30 mL) para dar bencil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como una sólido de color blanco (620 mg, 59%)

LCMS (ESI): m/z = 410.1 $[M+H]^+$.

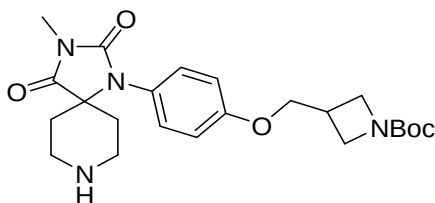
Bencil-1-(4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



A una solución de bencil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (150 mg, 0,367 mmol) en N,N dimetilformamida (15 mL) se añadió hidruro de potasio (50 mg, 1,25 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, a la solución resultante se añadió *tert*-butil-3 -((metilsulfonilo)metil)azetidina-1-carboxilato (243 mg, 0,917 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (diclorometano:metanol = 20:1) para dar bencil-1-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite incoloro (130 mg, 71%).

LCMS (ESI): $m/z = 579.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-3-((4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato**

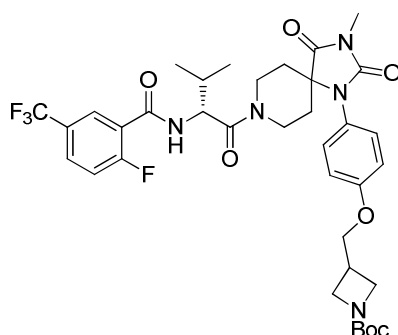


XXR-100111-04-001-f

A una solución de bencil-1-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (130 mg, 0,225 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (70 mg). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para *tert*-butil-3-((4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato como un sólido blanco (31 mg, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 445.2$ $[M+H]^+$.

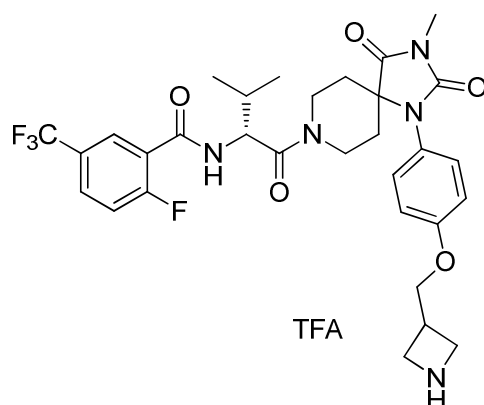
(*R*)-*tert*-Butil-3-((4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato



A una solución de *tert*-butil-3-((4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato (107 mg, 0,240 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (80 mg, 0,247 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (128 mg, 0,337 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (44 mg, 0,337 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-*tert*-butil-3-((4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato como un sólido blanco (80 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 734.1$ $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético (*R*)-N-(1-(1-(4-(3-azetidín-3-ilmetoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una solución de (*R*)-*tert*-butil-3-((4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)metil)azetidina-1-carboxilato (80 mg, en bruto) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 30% al

70%) para producir la sal del ácido trifluoroacético (*R*)-N-(1-(1-(4-(3-azetidin-3-ilmetoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco (48 mg, 26% en dos etapas).

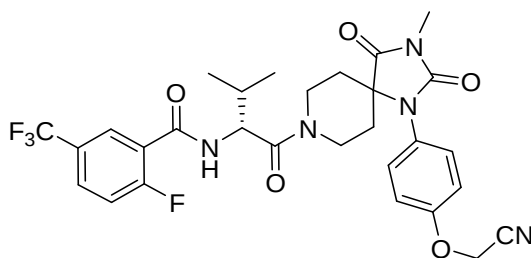
LCMS (ESI): m/z = 634.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.82-1.01 (m, 6H), 1.67-2.11 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.97-4.44 (m, 9H), 4.83-4.90 (m, 1H), 7.18-8.50 (m, 8H).

Los siguientes 4 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 82:

(*R*)-N-(1-(1-(4-(Cianometoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100080-00-001

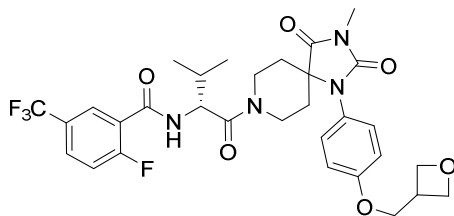
60,3 mg, rendimiento: 25%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 604 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.79-1.01 (m, 6H), 1.77-2.12 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.31-3.33 (m, 1H), 3.95-4.51 (m, 3H), 4.85-4.97 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 7.06-7.46 (m, 5H), 7.87-8.01 (m, 2H), 8.50-8.53 (m, 1H).

Ejemplo 83:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



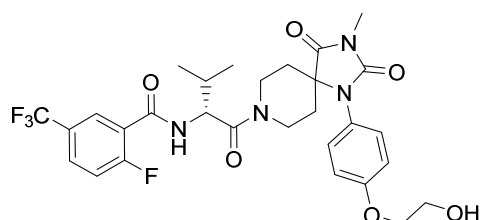
43,0 mg, rendimiento: 51%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 635 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.82-1.02 (m, 6H), 1.31-2.20 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.12-4.64 (m, 6H), 4.85-4.92 (m, 2H), 6.96-8.51 (m, 8H).

Ejemplo 84:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8 il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



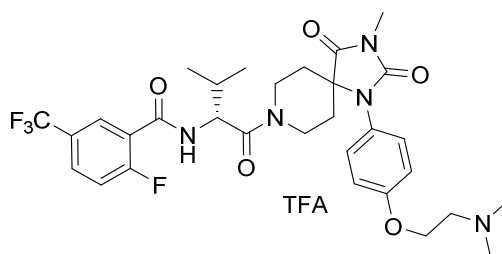
45,0 mg, rendimiento: 19%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80$ - 1.01 (m, 6H), 1.67 - 1.88 (m, 2H), 2.05 - 2.18 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.49 - 3.51 (m, 1H), 3.86 - 4.05 (m, 4H), 4.11 - 4.16 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86 - 5.01 (m, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 7.06 - 7.22 (m, 3H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 2H).

Ejemplo 85:

Sal del ácido trifluoroacético (R)-N-(1-(1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida



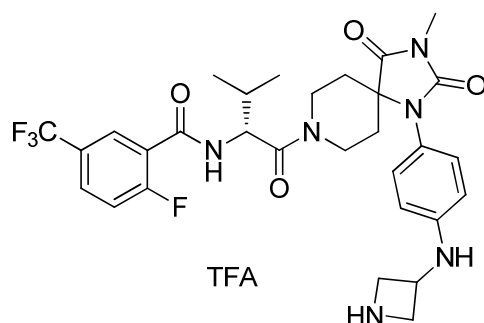
15,9 mg, rendimiento: 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 635.7$ $[M+H]^+$.

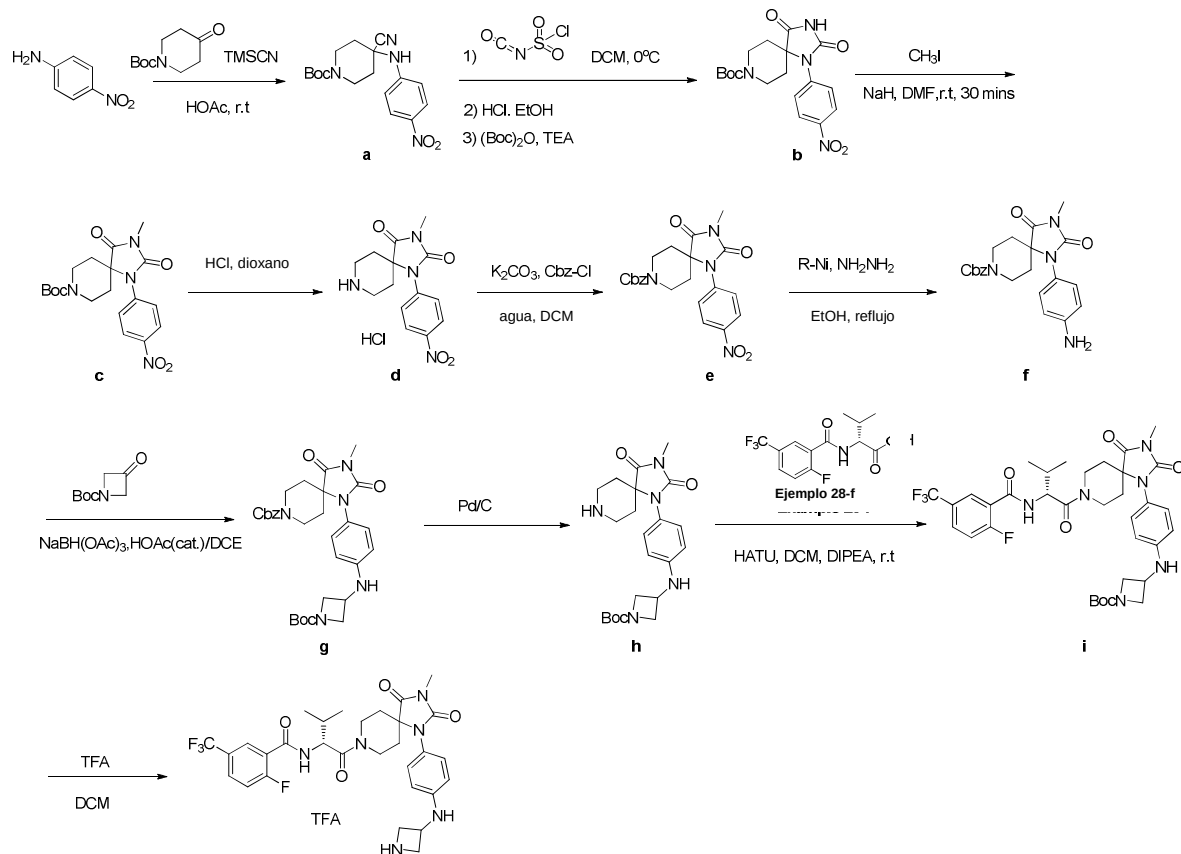
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80$ - 1.01 (m, 6H), 1.66 - 1.83 (m, 1H), 2.04 - 2.17 (m, 4H), 2.99 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.50 - 3.54 (m, 1H), 3.56 - 3.63 (m, 2H), 3.99 - 4.02 (m, 1H), 4.21 - 4.25 (m, 1H), 4.34 - 4.50 (m, 3H), 4.82 - 4.90 (m, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.88 - 8.02 (m, 2H).

Ejemplo 86:

Sal del ácido trifluoroacético (R)-N-(1-(1-(4-(azetidin-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

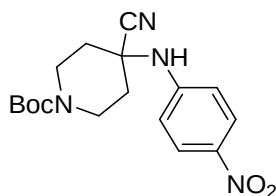


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

tert-Butil-4-ciano-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato

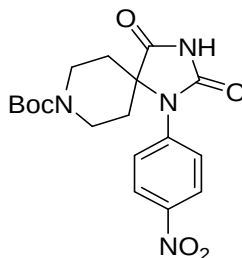


XRX-100164-04-001-a

A una solución de 4-nitroanilina (5 g, 0,036 mol) en ácido acético (80 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (7,93 g, 0,0399 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (4,3 g, 0,043 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución se añadió solución de cloruro amónico acuoso saturado (50 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtración se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (4 g, 32%).

LCMS (ESI): $m/z = 347.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

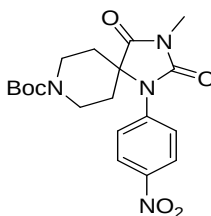


XRX-100164-04-001-b

A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato (3,8 g, 0,0109 mol) en diclorometano se añadió isocianato de clorosulfonilo (3,8 g, 0,026 mol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5% (5 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (20 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se añadió a diclorometano (20 mL). Para las suspensiones resultantes se añadió trietilamina secuencialmente (4,4 g, 0,044 mol), di-*tert*-butil-dicarbonato (2,39 g, 0,011 mol). Después de agitar durante la noche, se eliminó el disolvente y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite amarillo (2,2 g, 52%).

LCMS (ESI): $m/z = 391.2$ $[M+H]^+$.

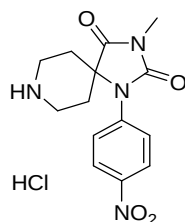
***tert*-Butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



XRX-100164-04-001-c

A una solución de *tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (2,2 g, 5,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió hidruro de sodio (0,237 g, 60% en aceite, 6,2 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (961 mg, 6,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 para proporcionar *tert*-Butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (1,66 g, 70%).

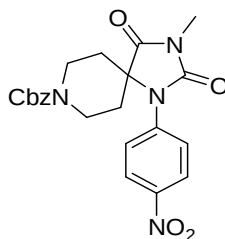
LCMS (ESI): $m/z = 405.1$ $[M+H]^+$.

Clorhidrato de 3-metil-1-(4-nitrofenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona

XRX-100164-04-001-d

Una solución de *tert*-butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (800 mg, 1,98 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para clorhidrato de 3-metil-1-(4-nitrofenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco (700 mg, algo de disolvente residual), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 305.1$ $[M+H]^+$.

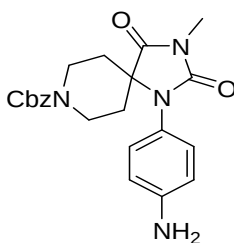
Bencil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

XRX-100164-04-001-e

A una solución de clorhidrato de 3-metil-1-(4-nitrofenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (700 mg, 2,05 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió sodio carbonato (652 mg, 6,5 mmol) y agua (10 mL). A la mezcla se le añadió cloroformiato de bencilo (350 mg, 2,05 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 para dar bencil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (810 mg, 90%).

LCMS (ESI): $m/z = 439.1$ $[M+H]^+$.

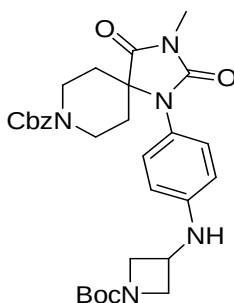
Bencil-1-(4-aminofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



XRX-100164-04-001-f

A una solución de bencil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,28 mmol) en etanol (10 mL) se añadió Raney-Ni (0,1 g, 50% en etanol). Después de calentar a 50°C, a la mezcla resultante de hidrazina (0,1 g, 2,5 mmol) se añadió gota a gota. Antes de retirar el Raney-Ni por filtración, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó directamente sin purificación adicional.

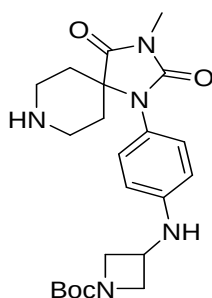
Bencil-1-(4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



XRX-100164-04-001-g

A una solución de *tert*-butil-3-oxoazetidina-1-carboxilato (59 mg, 0,343 mmol) y bencil-1-(4-aminofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (140 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió isopropóxido de titanio (178 mg, 0,68 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la solución resultante se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg, 1,0 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para dar bencil-1-(4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (30 mg, 15%).

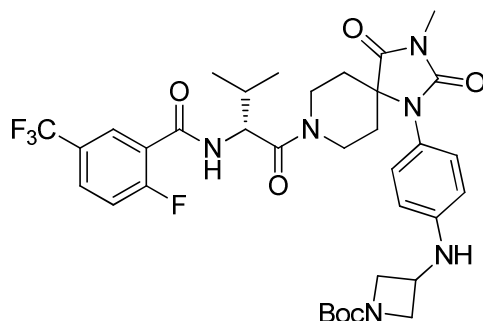
***tert*-Butil-3-(4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato**



XRX-100164-04-001-h

A una solución de bencil-1-(4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (120 mg, 0,213 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (10 mg, 50% mojado con agua). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *terc*-butil-3-(4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato como un aceite espeso (90 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

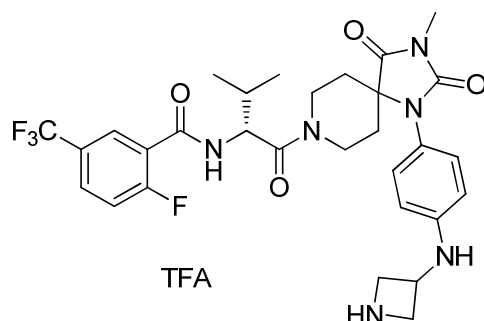
(*R*)-*terc*-Butil-3-(4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato



A una solución de *terc*-butil-3-(4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato (90 mg 0,21 mmol) en diclorometano (5 mL) secuencialmente se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (65 mg, 0,21 mmol), hexafluorofosfato de 1- [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (260 mg, 0,68 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 mg, 1,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-*terc*-butil-3-(4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato como un sólido blanco (50 mg, 33%).

LCMS (ESI): $m/z = 719.0$ $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético (*R*)-N-(1-(1-(4-(azetidín-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una solución de (*R*)-*terc*-butil-3-(4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-1-il)fenilamino)azetidina-1-carboxilato (50 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0°C. La reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 30% al 60%) para producir la sal del ácido trifluoroacético (*R*)-N-(1-(1-(4-(azetidín-3-ilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco (17,8 mg, 35%).

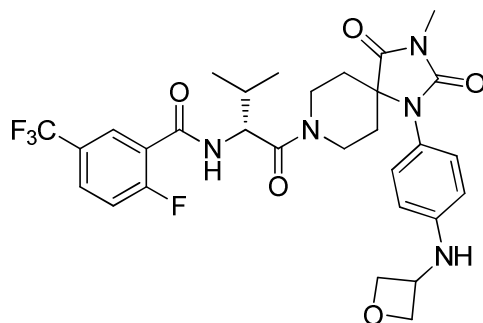
LCMS (ESI): $m/z = 619.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80\text{--}1.01$ (m, 6H), 1.68–2.03 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.45–3.52 (m, 1H), 3.93–4.46 (m, 7H), 4.83–4.85 (m, 1H), 6.58–6.69 (m, 2H), 7.01–7.07 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 1H), 7.87–8.00 (m, 2H), 8.48–8.53 (m, 1H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 87:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



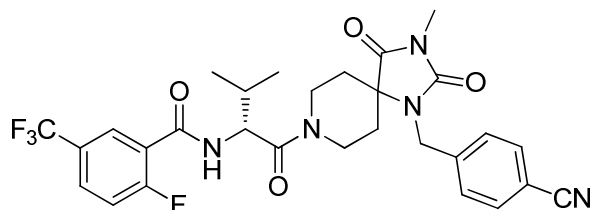
32,6 mg, rendimiento: 43%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 620.0$ $[M+H]^+$.

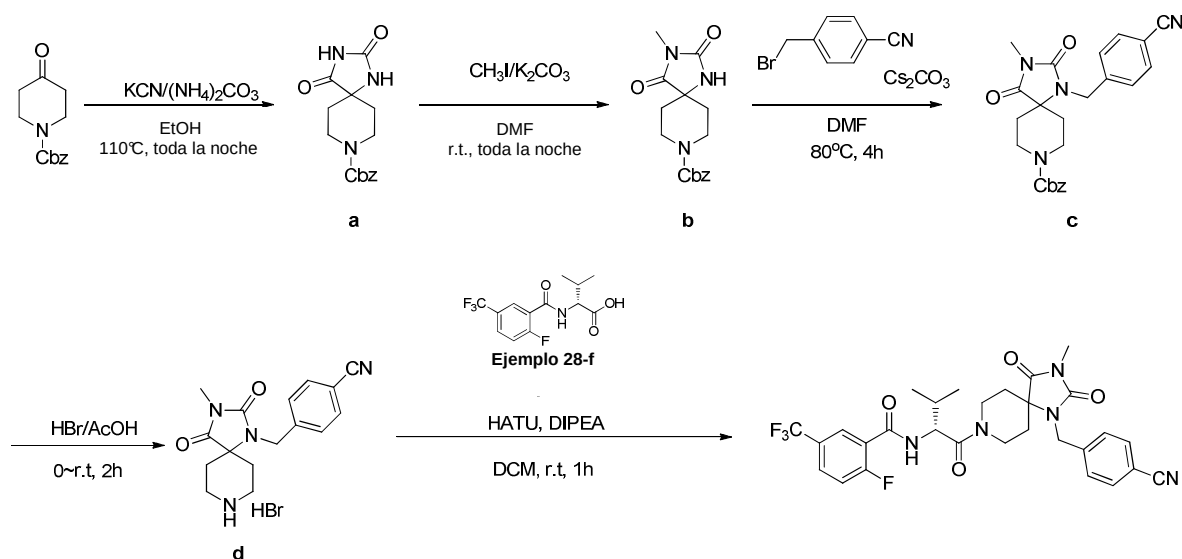
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80\text{-}1.01$ (m, 6H), $1.67\text{-}2.03$ (m, 5H), 3.06 (s, 3H), $3.42\text{-}3.48$ (m, 1H), $3.94\text{-}4.53$ (m, 7H), $4.88\text{-}5.01$ (m, 2H), $6.47\text{-}6.62$ (m, 2H), $6.93\text{-}7.01$ (m, 2H), $7.41\text{-}7.46$ (m, 1H), $7.86\text{-}7.95$ (m, 2H).

Ejemplo 88:

(R)-N-(1-(1-(4-Cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

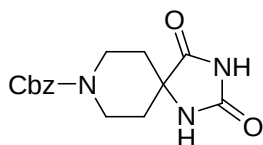


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

Bencil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



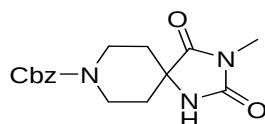
XXR-100294-00-001-a

Una mezcla de bencil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (11,7 g, 50 mmol), cianuro de potasio (4,87 g, 75 mmol) y carbonato de amonio (24 g, 250 mmol) en etanol (100 mL) se colocó en una bomba de acero inoxidable y se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo (300 mL) y se filtró la mezcla resultante. El pH de la mezcla en agua (100 mL) se ajustó a 2 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (6,0 M). La mezcla se filtró y la torta de filtración se recrystalizó en metanol:éter dietílico = 1:1 para dar bencil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (10,0 g, 66%).

LCMS (ESI): $m/z = 304.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.43\text{-}1.56$ (m, 2H), 1.63-1.85 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.88 (dd, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.20-7.53 (m, 5H), 8.54 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

Bencil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



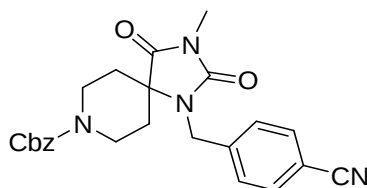
XRX-100294-00-001-b

A una solución de bencil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (3,03 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL), se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (1,42 g, 10 mmol). Antes de enfriamiento con agua con hielo (10 mL), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con diclorometano (3×150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 50:1) para dar bencil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como una sólido de color blanco (1,0 g, 32%).

LCMS (ESI): $m/z = 318.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.29-7.45 (m, 5H), 8.81 (s, 1H).

Bencil-1-(4-cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



XRX-100294-00-001-c

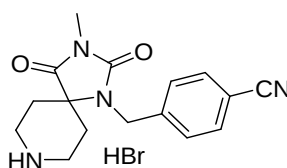
A una solución de bencil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (110 mg, 0,347 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL), se añadió carbonato de cesio (452 mg,

1,39 mmol), y 4-(bromometil)benzonitrilo (136 mg, 0,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4 horas, antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice, eluyendo cromatografía en columna (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2) para dar bencil-1-(4-cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (130 mg, 86%).

LCMS (ESI): m/z = 433.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.70 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 14.3 Hz, J = 7.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 2H).

Hidrobromuro de 4-((3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)benzonitrilo

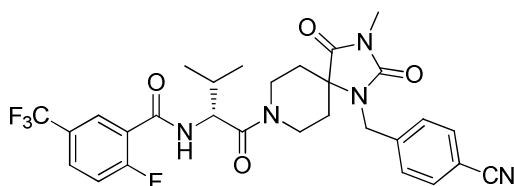


XX-100294-00-001-d

A una solución de bencil-1-(4-cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (130 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido bromhídrico (2 mL, 38% en ácido acético) a 0°C. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar hidrobromuro de 4-((3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)benzonitrilo como un sólido blanco (100 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): m/z = 299.2 $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-(4-Cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A la mezcla de hidrobromuro de 4-((3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)benzonitrilo (100 mg, en bruto) se añadió diclorometano (5 mL), ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (81 mg, 0,26 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) (146 mg, 0,38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de la reacción se inactivó con agua-hielo. La mezcla se

extrajo con diclorometano (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (56 mg, 41%).

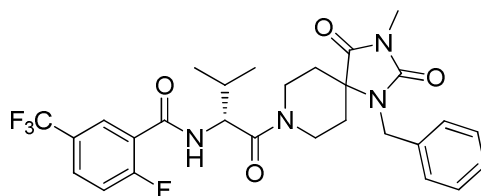
LCMS (ESI): m/z = 588.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.89-0.96 (m, 6H), 1.62-2.22 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.39-4.54 (m, 3H), 4.74-4.79 (m, 1H), 7.34-7.62 (m, 5H), 7.79-7.95 (m, 2H), 8.35-8.44 (m, 1H).

Los siguientes 38 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 89:

(*R*)-N-(1-(1-Bencil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



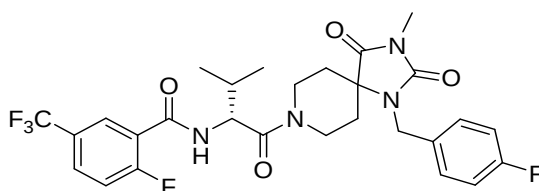
140,8 mg, rendimiento: 57%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 562.9 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.00-1.06 (m, 6H), 1.65-1.87 (m, 3H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32-3.33 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 1H), 4.45-4.72 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.87-8.10 (m, 2H), 8.50 (m, 1H).

Ejemplo 90:

(*R*)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-fluorobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



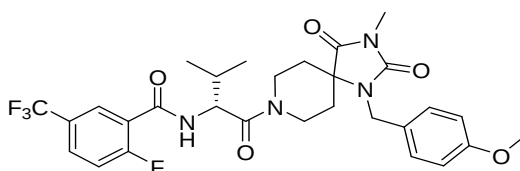
100,0 mg, rendimiento: 45%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 581.1[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01\text{--}1.07$ (m, 6H), $1.66\text{--}1.89$ (m, 3H), $2.12\text{--}2.39$ (m, 2H), 3.06 (s, 3H), $3.36\text{--}3.44$ (m, 1H), $3.87\text{--}3.93$ (m, 1H), $4.11\text{--}4.32$ (m, 1H), $4.48\text{--}4.65$ (m, 3H), $4.85\text{--}4.90$ (m, 1H), $6.95\text{--}7.10$ (m, 2H), $7.37\text{--}7.47$ (m, 3H), $7.91\text{--}8.06$ (m, 2H), 8.53 (s, 1H).

Ejemplo 91:

(*R*-2-Fluoro-*N*-(1-(1-(4-metoxibencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XXRX-100272-00-001

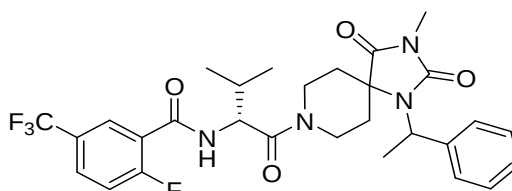
48,5 mg, rendimiento: 40%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 593.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01\text{--}1.06$ (m, 6H), $1.60\text{--}2.38$ (m, 5H), $3.32\text{--}3.39$ (m, 2H), $3.79\text{--}3.84$ (m, 3H), $3.89\text{--}3.93$ (m, 1H), $4.11\text{--}4.26$ (m, 1H), $4.42\text{--}4.66$ (m, 2H), $6.77\text{--}6.90$ (m, 2H), $7.24\text{--}7.26$ (m, 2H), $7.41\text{--}7.53$ (m, 1H), $7.44\text{--}7.51$ (m, 1H), $7.87\text{--}7.90$ (m, 1H), $8.10\text{--}8.12$ (m, 1H).

Ejemplo 92:

2-Fluoro-*N*-((2*R*)-3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(1-feniletíl)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XXRX-100291-00-001

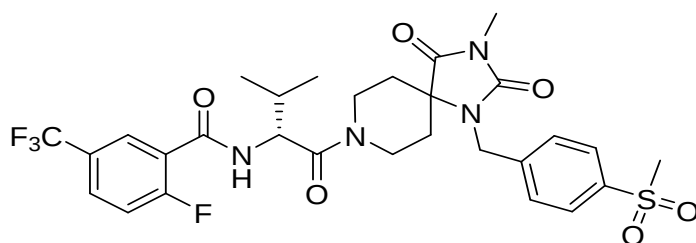
27,9 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 577.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02\text{--}1.15$ (m, 6H), $1.67\text{--}2.18$ (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), $3.41\text{--}3.47$ (m, 1H), $3.91\text{--}3.97$ (m, 1H), $4.29\text{--}4.32$ (m, 1H), $4.49\text{--}4.68$ (m, 2H), $4.87\text{--}4.94$ (m, 1H), $7.21\text{--}7.50$ (m, 5H), $7.88\text{--}8.08$ (m, 2H), $8.47\text{--}8.59$ (m, 1H).

Ejemplo 93:

(*R*)-2-Fluoro-*N*-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

**XRX-100293-00-001**

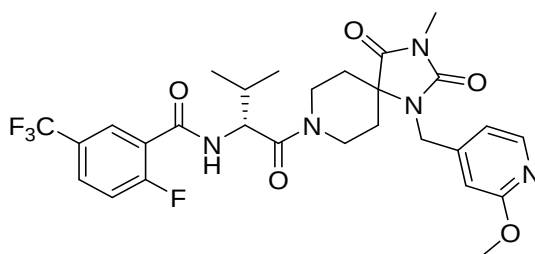
37,5 mg, rendimiento: 40%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 641.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.99$ -1.07 (m, 6H), 1.75-2.32 (m, 5H), 3.13-3.17 (m, 6H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.84-4.90 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 3H), 8.06-8.08 (m, 3H), 8.47-8.59 (m, 1H).

Ejemplo 94:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

**XRX-100335-00-001**

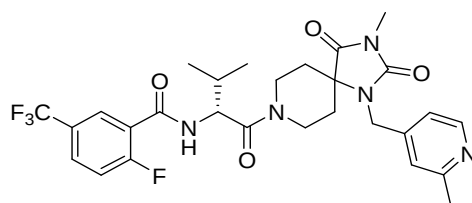
52,3 mg, rendimiento: 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 594.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01$ -1.07 (m, 6H), 1.83-2.15 (m, 5H), 2.65-2.94 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 4H), 4.25-4.27 (m, 1H), 4.55-4.64 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.96-7.11 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.91-8.10 (m, 3H).

Ejemplo 95:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100336-00-001

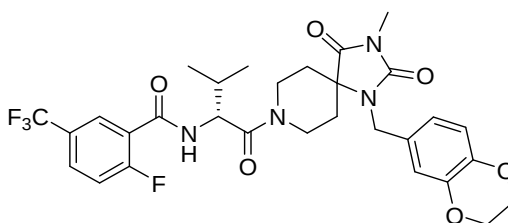
41,6 mg, rendimiento: 43%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 578.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.08 (m, 6H), 1.86-2.24 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 4.79-4.84 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.87-8.02 (m, 4H), 8.58-8.65 (m, 1H).

Ejemplo 96:

(R)-N-(1-(1-((2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100340-00-001

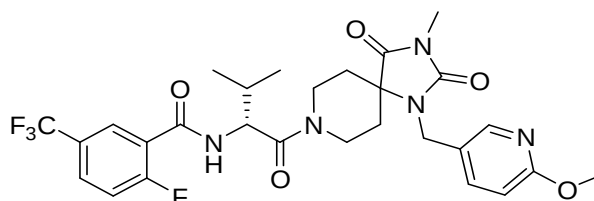
38,8 mg, rendimiento: 22%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 621.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.07 (m, 6H), 1.61-1.77 (m, 3H), 2.11-2.35 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.87-3.89 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 4H), 4.38-4.49 (m, 3H), 4.87-4.91 (m, 1H), 6.67-6.80 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.89-8.12 (m, 2H).

Ejemplo 97:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100350-00-001

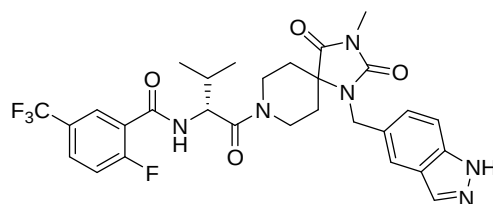
61,5 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 594.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.03-1.08 (m, 6H), 1.71-1.94 (m, 3H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 4H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.74-8.55 (m, 5H).

Ejemplo 98:

(R)-N-(1-(1-((1*H*-Indazol-5-il)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XXR-100352-00-001

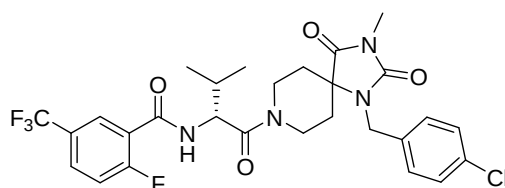
2,9 mg, rendimiento: 7%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 603.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.92-1.05 (m, 6H), 1.65-2.42 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.85-4.48 (m, 2H), 4.62-4.79 (m, 2H), 4.80-4.81 (m, 1H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.23-8.54 (m, 3H).

Ejemplo 99:

(R)-N-(1-(1-(4-Clorobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XXR-100355-00-001

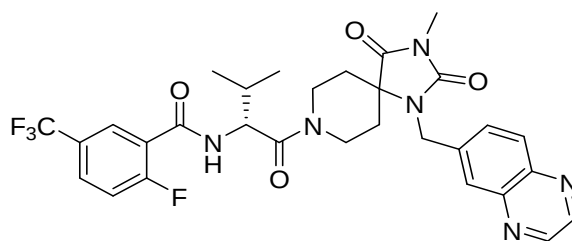
51,0 mg, rendimiento: 47%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 597.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.07 (m, 6H), 1.67-2.33 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.90-4.21 (m, 2H), 4.52-4.60 (m, 2H), 4.64-4.87 (m, 2H), 7.24-7.47 (m, 5H), 7.91-8.09 (m, 2H).

Ejemplo 100:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(quinoxalin-6-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100357-00-001

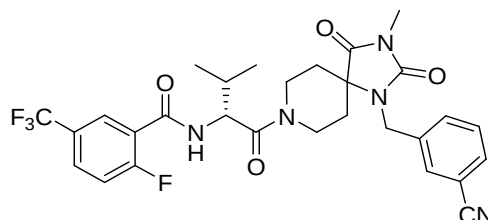
25,0 mg, rendimiento: 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 615.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00$ - 1.06 (m, 6H), 1.75 - 2.38 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.42 - 3.43 (m, 1H), 3.91 - 4.50 (m, 3H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 1H), 7.82 - 7.94 (m, 2H), 7.98 - 8.15 (m, 3H), 8.82 - 8.96 (m, 2H).

Ejemplo 101:

(R)-N-(1-(1-(3-Cianobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100358-00-001

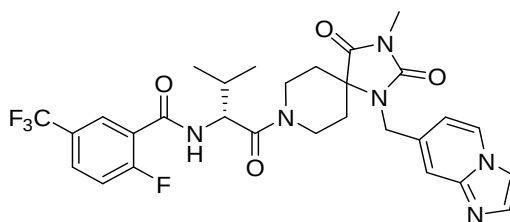
28,0 mg, rendimiento: 18%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 588.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01$ - 1.06 (m, 6H), 1.83 - 2.34 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.33 - 3.43 (m, 1H), 3.90 - 4.25 (m, 2H), 4.63 - 4.50 (m, 3H), 4.84 - 4.86 (m, 1H), 7.47 - 7.70 (m, 5H), 7.89 - 8.08 (m, 2H), 8.52 (s, 1H).

Ejemplo 102:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(Imidazo[1,2-a]piridin-7-ilmetil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



XRX-100368-00-001

26,3 mg, rendimiento: 16%, sólido blanco.

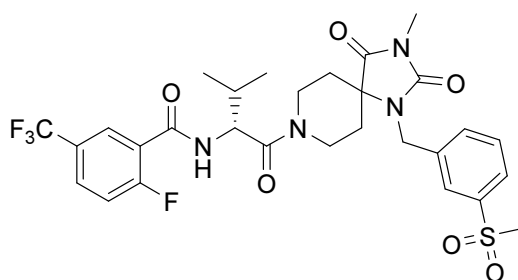
LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ - 1.08 (m, 6H), 1.83 - 2.03 (m, 3H), 2.12 - 2.19 (m, 1H), 2.33 - 2.40 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 4.24 - 4.28 (m, 1H),

4.57-4.60 (m, 1H), 4.69-4.84 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.87-8.21 (m, 6H), 8.30-8.62 (m, 1H).

Ejemplo 103:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(3-(metilsulfonil)bencil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



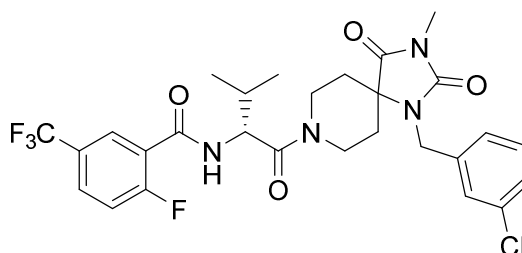
22,9 mg, rendimiento: 19%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 641.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.07 (m, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H), 2.28-2.35 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 6H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 2H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.83-8.09 (m, 3H).

Ejemplo 104:

(R)-N-(1-(1-(3-Clorobencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



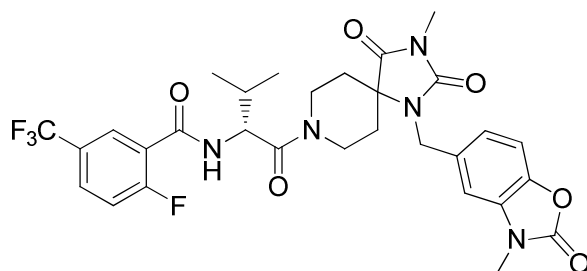
13,6 mg, rendimiento: 8%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 597.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.02-1.07 (m, 6H), 1.67-1.85 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.38-4.44 (m, 1H), 3.86-4.28 (m, 3H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 7.23-7.50 (m, 5H), 7.89-8.02 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.50 (br, 1H).

Ejemplo 105:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



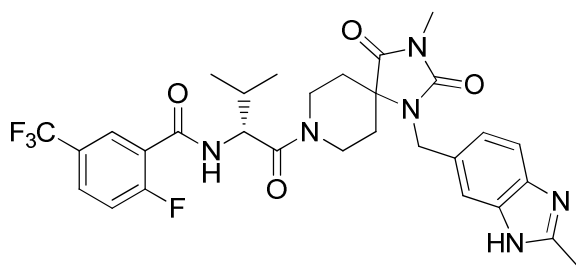
36,0 mg, rendimiento: 15%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 634.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.92$ - 1.06 (m, 6H), 1.68 - 2.37 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.86 - 4.24 (m, 1H), 4.62 - 4.70 (m, 3H), 4.85 - 4.87 (m, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 3H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 2H).

Ejemplo 106:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



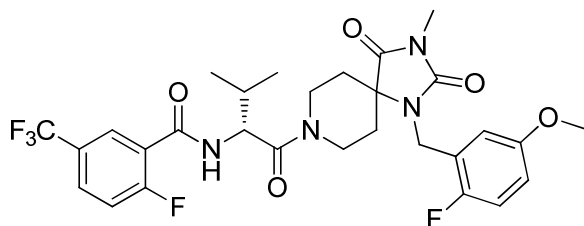
7,2 mg, rendimiento: 6%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 617.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.02$ (m, 6H), 1.31 - 2.16 (m, 5H), 2.88 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.42 - 4.25 (m, 4H), 4.49 - 4.75 (m, 2H), 7.47 - 7.74 (m, 4H), 7.91 - 8.05 (m, 2H).

Ejemplo 107:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(2-fluoro-5-metoxibencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



21,4 mg, rendimiento: 18%, sólido blanco.

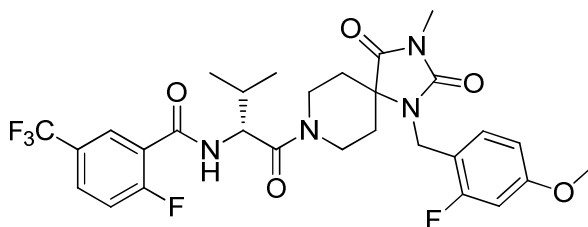
LCMS (ESI): $m/z = 611.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01$ - 1.04 (m, 6H), 1.71 - 1.93 (m, 3H), 2.08 - 2.15 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 3H), 3.88 - 3.91 (m, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 1H),

4.48-4.57 (m, 3H), 4.84-4.94 (m, 1H), 6.77-7.01 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.50-8.85 (m, 2H).

Ejemplo 108:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(2-fluoro-4-metoxibencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



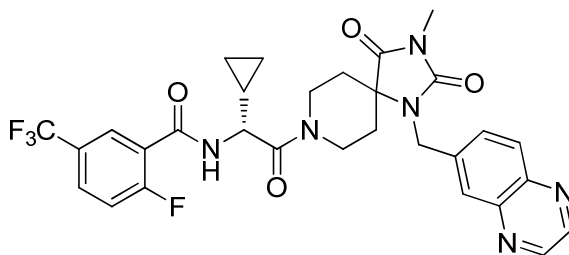
22,5 mg, rendimiento: 5,3%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 610.7$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01$ - 1.06 (m, 6H), 1.68 - 1.84 (m, 3H), 2.10 - 2.28 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.75 - 3.80 (m, 3H), 3.86 - 3.90 (m, 1H), 4.16 - 4.30 (m, 1H), 4.48 - 4.65 (m, 3H), 4.89 - 4.95 (m, 1H), 6.54 - 6.76 (m, 2H), 7.26 - 7.50 (m, 2H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 8.02 - 8.12 (m, 1H), 8.49 - 8.51 (s, 1H).

Ejemplo 109:

(R)-N-(1-Ciclopropil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-(quinoxalin-6-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



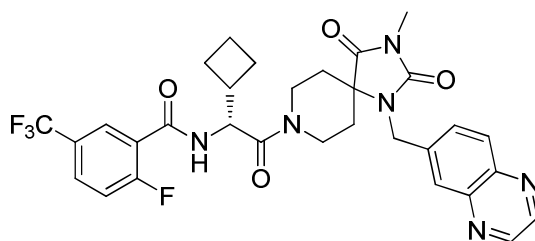
49,2 mg, rendimiento: 34%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 613.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.30$ - 0.63 (m, 4H), 1.11 - 1.27 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 3H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.89 - 3.99 (m, 2H), 4.57 - 4.90 (m, 4H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 3H), 7.96 - 8.14 (m, 2H), 8.40 - 8.41 (m, 1H), 8.82 - 8.88 (m, 2H).

Ejemplo 110:

(R)-N-(1-Ciclobutil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-(quinoxalin-6-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



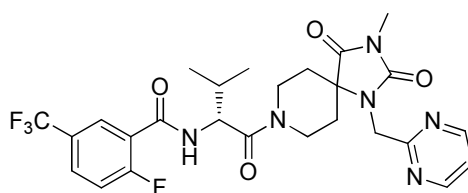
69,1 mg, rendimiento: 26%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 627.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.73\text{-}2.17$ (m, 10H), 2.62-2.77 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.65-4.95 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 8.33-8.43 (m, 1H), 8.82-8.89 (m, 2H).

Ejemplo 111:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5- (trifluorometil)benzamida



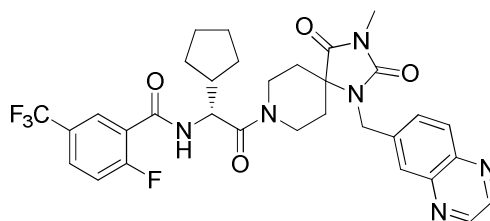
16,6 mg, rendimiento: 12%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 565.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.01\text{-}1.08$ (m, 6H), 1.75-2.36 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.65-4.77 (m, 2H), 4.86-4.89 (m, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.83-8.04 (m, 2H), 8.69-8.77 (m, 2H).

Ejemplo 112:

(R)-N-(1-Ciclopentil-2-(3-metil-2,4-dioxo-1-(quinoxalin-6-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



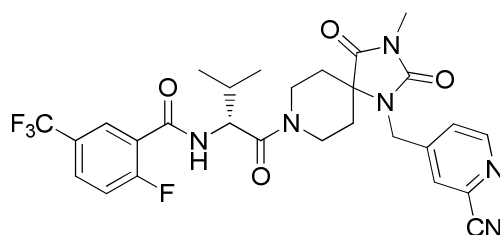
91,5 mg, rendimiento: 55%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 641.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.21\text{-}1.80$ (m, 9H), 1.85-1.95 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.91-5.02 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.97-8.13 (m, 3H), 8.85-8.90 (m, 2H).

Ejemplo 113:

(R)-N-(1-Ciclopentil-2-(3-metil-1-((2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



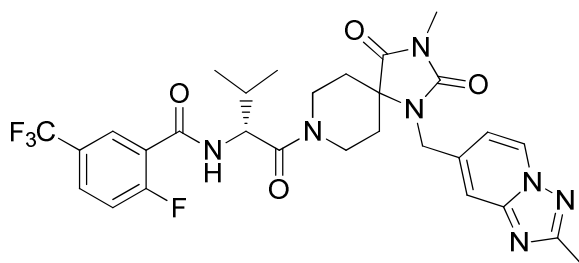
13,7 mg, rendimiento: 5%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ - 1.08 (m, 6H), 1.78 - 1.96 (m, 3H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.32 - 3.43 (m, 1H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 4.34 - 4.58 (m, 1H), 4.67 - 4.73 (m, 2H), 4.83 - 4.85 (m, 1H, contained in solvent signal), 7.43 - 7.50 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 7.98 - 8.08 (m, 2H), 8.51 - 8.55 (m, 1H), 8.71 - 8.73 (m, 1H).

Ejemplo 114:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



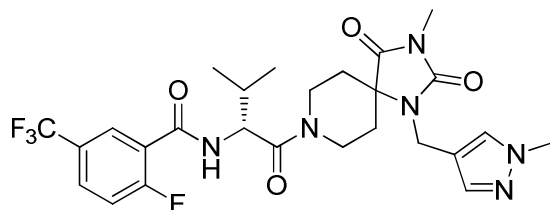
53,7 mg, rendimiento: 18%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 618.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.98$ - 1.06 (m, 6H), 1.84 - 1.97 (m, 3H), 2.12 - 2.16 (m, 1H), 2.26 - 2.34 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 4.51 - 4.58 (m, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 2H), 4.84 - 4.86 (m, 1H, contained in solvent signal), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H).

Ejemplo 115:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



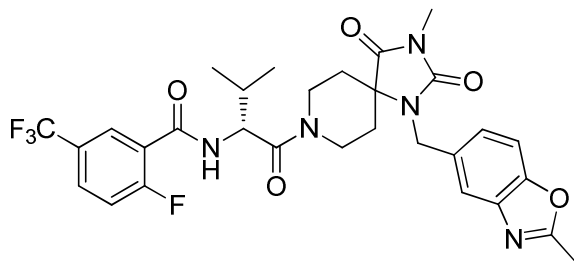
2,5 mg, rendimiento: 6%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 567.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.04$ - 1.09 (m, 6H), 1.69 - 1.76 (m, 2H), 1.95 - 2.03 (m, 1H), 2.14 - 2.21 (m, 1H), 2.47 - 2.99 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.40 - 3.46 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 4.26 - 4.58 (m, 3H), 4.86 - 4.95 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 8.55 (m, 1H).

Ejemplo 116:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



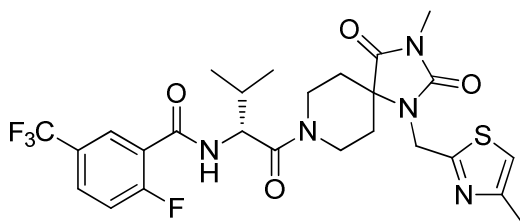
55,0 mg, rendimiento: 28%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 618.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.94$ - 1.10 (m, 6H), 1.67 - 1.90 (m, 3H), 2.08 - 2.40 (m, 2H), 2.59 - 2.71 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.33 - 3.42 (m, 1H), 3.92 - 4.26 (m, 3H), 4.48 - 4.71 (m, 3H), 7.37 - 7.61 (m, 4H), 7.85 - 8.06 (m, 2H).

Ejemplo 117:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



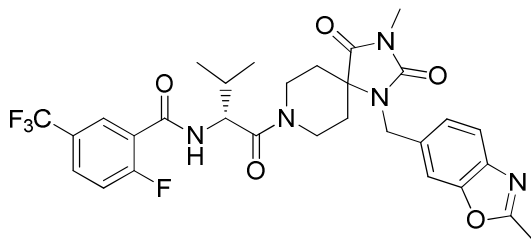
40,0 mg, rendimiento: 22%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 584.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.05 (m, 6H), 1.76-2.01 (m, 3H), 2.17-2.19 (m, 2H), 2.39-2.41 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.44-3.92 (m, 2H), 4.28-4.57 (m, 2H), 4.85-4.87 (m, 2H), 4.91-5.01 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.85-8.07 (m, 2H).

Ejemplo 118:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



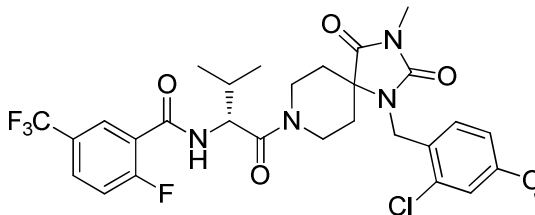
11,5 mg, rendimiento: 11%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 544.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.90-1.03 (m, 6H), 1.65-2.34 (m, 5H), 2.59-2.64 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.46-4.68 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H).

Ejemplo 119:

(R)-N-(1-(1-(2-Cloro-4-metoxibencil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3 metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



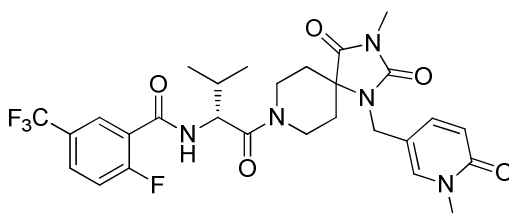
38,5 mg, rendimiento: 25%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 627.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.00-1.04 (m, 6H), 1.73-1.82 (m, 3H), 2.05-2.14 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.46-4.59 (m, 2H), 4.91-4.93 (m, 1H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.39-7.90 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H).

Ejemplo 120:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



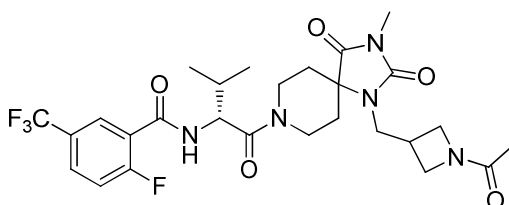
50,0 mg, rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 594.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.07$ - 1.09 (m, 6H), 1.69 - 2.08 (m, 3H), 2.16 - 2.42 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.52 - 3.91 (m, 6H), 4.31 - 4.37 (m, 2H), 4.40 - 4.66 (m, 1H), 4.86 - 4.90 (m, 1H), 6.53 - 6.55 (m, 1H), 7.49 - 7.78 (m, 3H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 8.11 - 8.13 (m, 1H).

Ejemplo 121:

(R)-N-(1-(1-((1-Acetylazetidin-3-yl)methyl)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-metil-1-oxobutan-2-yl)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



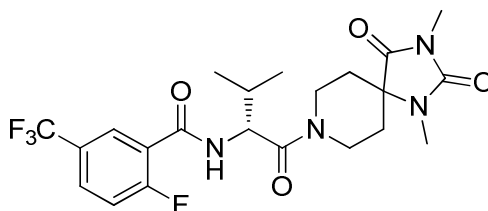
40,0 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 584.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.04$ - 1.16 (m, 6H), 1.77 - 2.38 (m, 8H), 2.99 - 3.01 (m, 4H), 3.42 - 3.56 (m, 4H), 3.76 - 4.09 (m, 4H), 4.21 - 4.32 (m, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 4.89 - 5.00 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 8.05 - 8.06 (m, 1H).

Ejemplo 122:

(R)-N-(1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-metil-1-oxobutan-2-yl)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



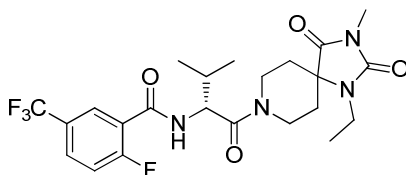
70 mg, 75% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 487.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ - 1.11 (m, 6H), 1.69 - 2.19 (m, 5H), 2.85 - 2.89 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.96 - 4.13 (m, 2H), 4.67 - 4.71 (m, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 8.35 - 8.37 (m, 1H).

Ejemplo 123:

(R)-N-(1-(1-Etil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



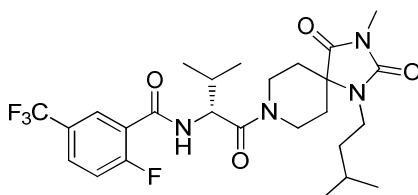
62 mg, 45% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 501.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ - 1.12 (m, 6H), 1.21 - 1.29 (m, 3H), 1.73 - 1.91 (m, 3H), 2.01 - 2.19 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 2H), 4.67 - 4.69 (m, 1H), 5.09 - 5.15 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.78 - 7.79 (m, 1H), 8.35 - 8.36 (m, 1H).

Ejemplo 124:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-isopentilo-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



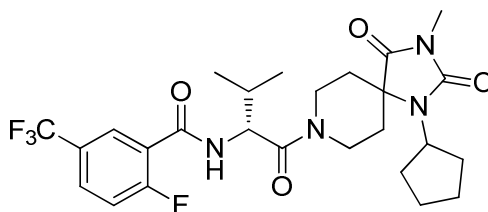
97 mg, 37% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 543.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ - 1.12 (m, 12H), 1.50 - 1.95 (m, 6H), 2.03 - 2.18 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 3.43 - 3.51 (m, 1H), 3.97 - 4.10 (m, 2H), 4.67 - 4.70 (m, 1H), 5.08 - 5.14 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 8.36 - 8.37 (m, 1H).

Ejemplo 125:

(R)-N-(1-(1-Ciclopentil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



36 mg, rendimiento 18%, sólido blanco.

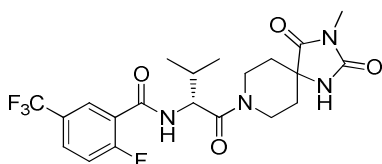
LCMS (ESI): $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ - 1.16 (m, 6H), 1.47 - 1.60 (m, 2H), 1.67 - 1.98 (m, 7H), 2.06 - 2.23 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 3.36 - 3.50 (m, 2H), 3.96 - 4.06 (m, 2H), 4.66 - 4.69 (m, 1H),

5.09-5.15 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H) .

Ejemplo 126:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



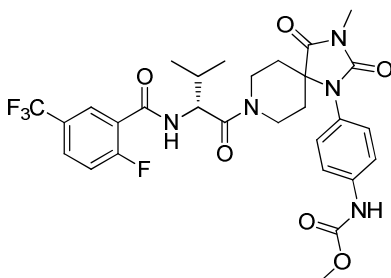
58 mg, 35% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 473.1$ $[M+H]^+$.

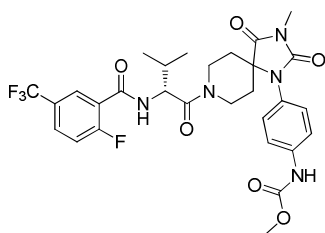
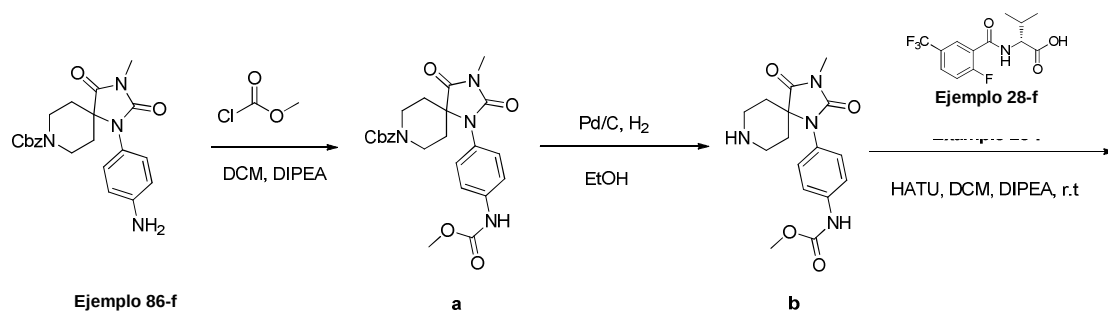
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ - 1.09 (m, 6H), 1.70 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 2.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.35 - 3.60 (m, 1H), 3.75 - 3.78 (m, 1H), 4.07 - 4.11 (m, 1H), 4.12 - 4.41 (m, 1H), 5.07 - 5.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.76 - 7.80 (m, 1H), 8.31 - 8.36 (m, 1H).

Ejemplo 127:

(R)-Metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato

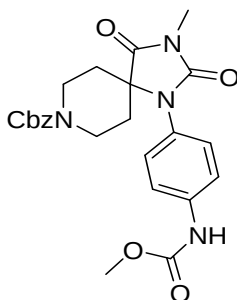


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

Bencil-1-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

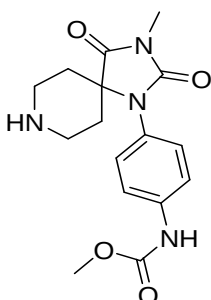


XXR-100262-00-001-a

A una solución de bencil-1- (4-aminofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 86-f) (150 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió trietilamina (92 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cloroformiato de metilo (42 mg, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de inactivar mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para dar bencil-1-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (95 mg, 51%).

LCMS (ESI): $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$.

Metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato

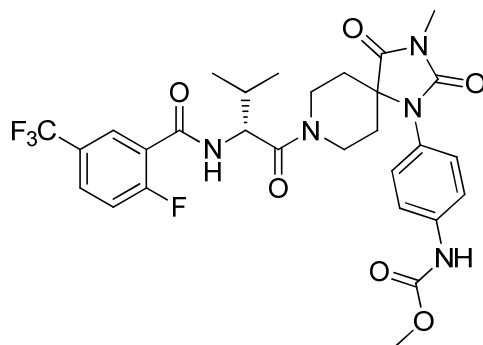


XXR-100262-00-001-b

A una solución de bencil-1-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (95 mg, 0,20 mmol) en etanol (15 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (15 mg). Después de agitar durante 3 horas, se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato como un sólido blanco (55 mg, 82 %).

LCMS (ESI): $m/z = 333.2$ $[M+H]^+$.

(R)-Metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato



A una solución de metil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato (55 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (51 mg, 0,17 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (90 mg, 0,23 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (32 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de ser inactivada con agua con hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato como un sólido blanco (16 mg, 15%).

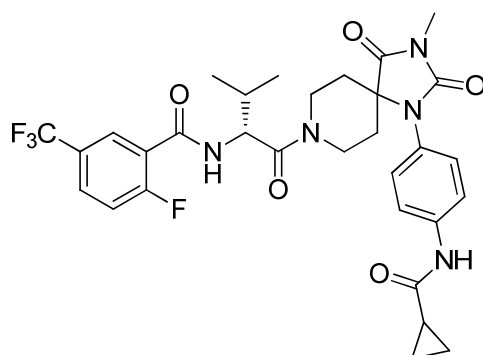
LCMS (ESI): m/z = 622.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.82-1.09 (m, 6H), 1.58-2.47 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.76-3.77 (m, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.16-4.53 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 2H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 128:

(*R*)-N-(1-(1-(4-(Ciclopropanocarboxamido)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



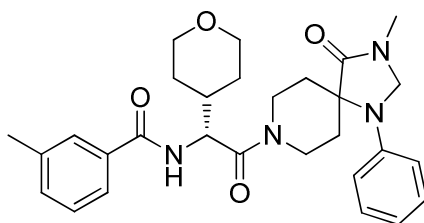
44,2 mg, rendimiento: 22%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 632.1 [M+H]^+$.

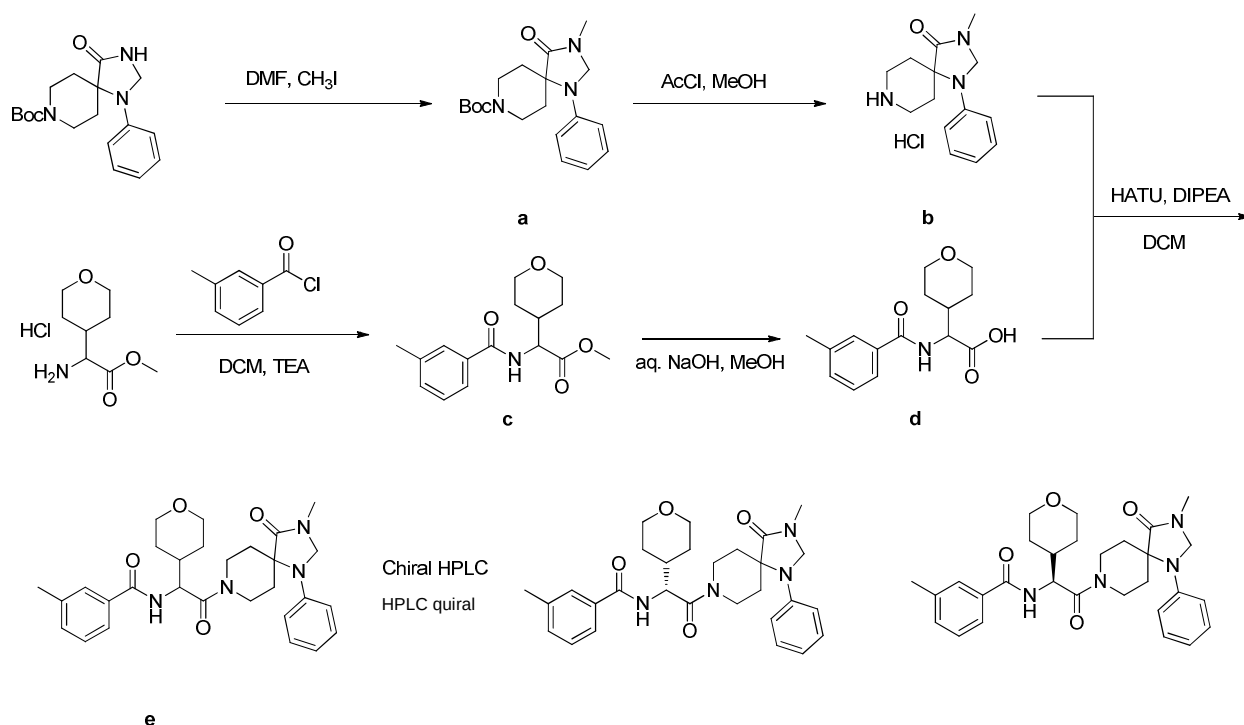
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.72\text{--}1.05$ (m, 10H), 1.66–2.27 (m, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.46–3.59 (m, 1H), 3.90–3.54 (m, 3H), 4.83–4.87 (m, 1H), 7.09–7.32 (m, 2H), 7.34–7.52 (m, 1H), 7.59–7.74 (m, 2H), 7.81–8.05 (m, 2H).

Ejemplo 129:

(R)-3-Metil-N-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)benzamida

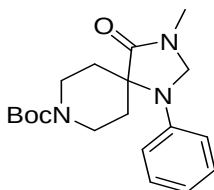


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



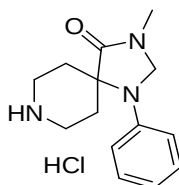
XRX-000105-00-001-a

A una solución de *terc*-butil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (920 mg, 2,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (138 mg, 60% en aceite, 3,34 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (789 mg, 5,56 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *terc*-butil-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (900 mg, 93%).

LCMS (ESI): $m/z = 346,4$ $[M + H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,51$, (s, 9H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,56-2,57 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,50-3,64 (m, 2H), 3,96-4,12 (m, 2H), 4,69-4,75 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 6,83-6,87 (m, 1H), 7.22 a 7.25 (m, 1H), 7,27 -7,28 (m, 1H).

Clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

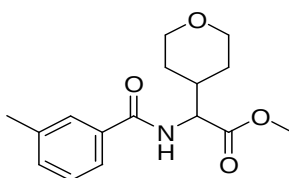


XRX-000105-00-001-b

A una solución de *terc*-butil-3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (300 mg, 1,89 mmol) en metanol (50 mL) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,49 g, 18,87 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en forma de un sólido blanco (173 mg, 70%).

LCMS (ESI): $m/z = 246.4$ $[M+H]^+$.

Metil-2-(3-metilbenzamido)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)acetato



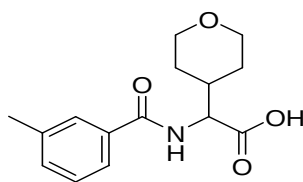
XRX-000105-00-001-c

A una suspensión de clorhidrato de metil-2-amino-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acetato (210 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trietilamina (303 mg, 3,0 mmol). Se añadió a la mezcla gota a gota una solución de cloruro de 3-metilbenzoílo (170 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar metil-2-(3-metilbenzamido)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)acetato como un aceite incoloro (200 mg, 68%).

LCMS (ESI): m/z = 292.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.45-1.71 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.31-3.46 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 4.83-4.94 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.51-7.68 (m, 2H).

Ácido 2-(3-metilbenzamido)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acético

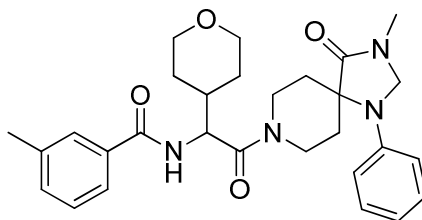


XRX-000105-00-001-d

A una solución de acetato de metil-2-(3-metilbenzamido)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo) (200 mg, 0,68 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una solución al 10% de hidróxido de sodio acuoso (5 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 2 por adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso 10%. La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar ácido 2-(3-metilbenzamido)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acético como un aceite espeso (180 mg, en bruto), que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI): m/z = 278.1 $[M+H]^+$.

3-Metil-N-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)benzamida



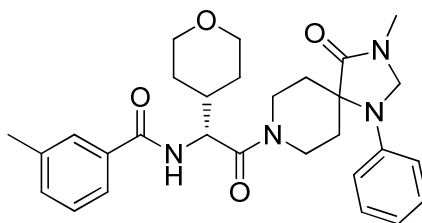
A una solución de clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (106 mg, 0,379 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió secuencialmente ácido 2-(3-

metilbenzamido)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acético (70 mg, 0,25 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (144 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (98 mg, 0,75 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de que se interrumpiera mediante la adición de agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para dar 3-metil-*N*-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)benzamida en forma de un sólido blanco (50 mg, 39%).

LCMS (ESI): m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

3-Metil-*N*-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)benzamida se separó mediante HPLC quiral (CHIRALPAK* (Daicel) IB (250 mm x 20 mm, 5 μ m) fase móvil: hexano:etanol (0,1% FA) = 70:30, velocidad de flujo: 20 mL/min) para proporcionar dos isómeros. Sus confirmaciones fueron asignadas tentativamente como se dibujan.

(*R*)-3-Metil-*N*-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)benzamida



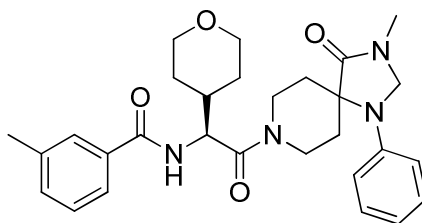
Tiempo de retención: 7.481 minutos, ee = 97,1%.

LCMS (ESI): m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.90 (m, 7H), 2.42-2.66 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.97-4.14 (m, 4H), 4.54-4.66 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 5.17-5.23 (m, 1H), 6.98-7.24 (m, 5H), 7.62-7.66 (m, 4H).

Ejemplo 130:

(*S*)-3-Metil-*N*-(2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil)benzamida



Tiempo de retención: 14,04 minutos, ee = 95%

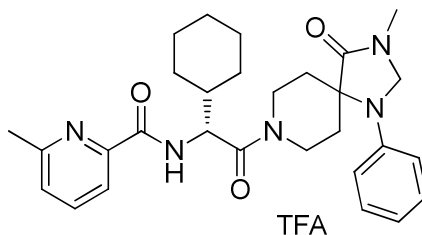
LCMS (ESI): m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.54-1.90 (m, 7H), 2.42-2.66 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.97-4.14 (m, 4H), 4.54-4.66 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 5.17-5.23 (m, 1H), 6.98-7.24 (m, 5H), 7.62-7.66 (m, 4H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente usando aminoácido quiral.

Ejemplo 131:

Sal del ácido trifluoroacético (*R*)-*N*-(1-ciclohexil-2-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-6-metilpicolinamida



14,6 mg, rendimiento: 20%, sólido blanco.

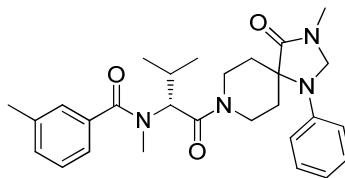
LCMS (ESI): m/z = 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.0-1.44 (m, 5H), 1.51-2.00 (m, 8H), 2.41-2.76 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.19-4.39 (m, 1H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 6.56-6.73 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.77-8.01 (m, 2H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para el Ejemplo 236.

Ejemplo 132:

(*R*)-*N*,3-Dimetil-*N*-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



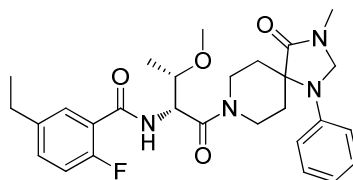
26,4 mg, rendimiento: 58%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

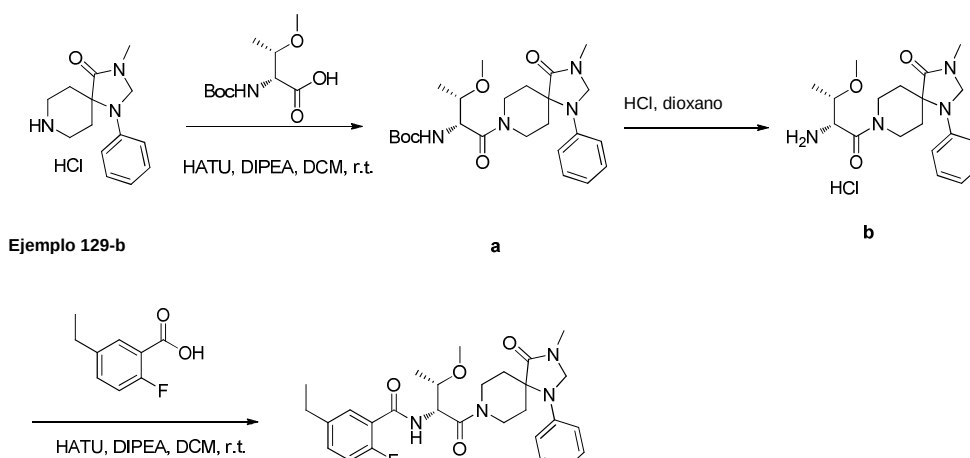
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00-1.04 (m, 6H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.25-2.39 (two singlets, 3H), 2.45-2.54 (m, 3H), 2.86-2.96 (two singlets, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.52-4.75 (m, 6H), 5.26-5.28 (m, 1H), 6.75-7.27 (m, 9H).

Ejemplo 133:

5-Etil-2-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida

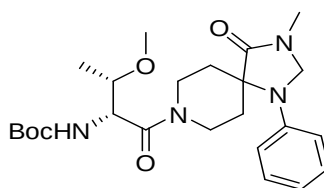


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

***terc*-Butil-(2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il-carbamato**



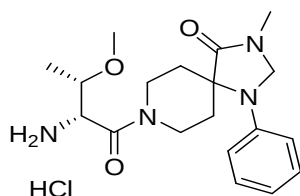
XRX-000136-00-001-a

A una mezcla de clorhidrato de 3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (preparada como se describe en el ejemplo 129-b) (296 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió ácido (2*R*,3*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metoxibutanoico (100 mg, 0,43 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis (dimetilamino)metileno] -1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (243 mg, 0,64 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (139 mg, 1,07 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de que se inactivara con agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para dar *terc*-butil-(2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il-carbamato como un aceite incoloro (197 mg, 100%).

LCMS (ESI): m/z = 461.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83-1.12 (m, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.59-1.64 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.30-3.57 (m, 2H), 3.83-4.01 (m, 2H), 4.51-4.75 (m, 2H), 5.47-5.59 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 3H).

Clorhidrato de 8-((2*R*,3*S*)-2-amino-3-methoxybutanoyl)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

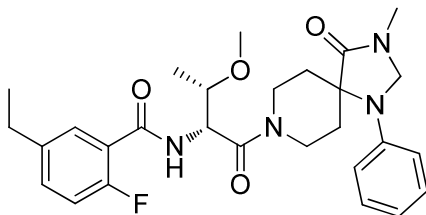


XRX-000136-00-001-b

Una solución de *tert*-butil-(2*R*, 3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il-carbamato (197 mg, 0,43 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 8-((2*R*,3*S*)-2-amino-3-methoxybutanoyl)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona como un sólido blanco (120 mg, 60%).

LCMS (ESI): m/z = 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Etil-2-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



A una mezcla de clorhidrato de 8-((2*R*,3*S*)-2-amino-3-methoxybutanoyl)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (52 mg, 0,135 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido 5-etil-2-fluorobenzoico (24 mg, 0,144 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno] -1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (75 mg, 0,196 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (51 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para dar 5-etil-2-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida en forma de un aceite incoloro (11,2 mg, 15%).

11,2 mg, rendimiento: 15%, sólido blanco

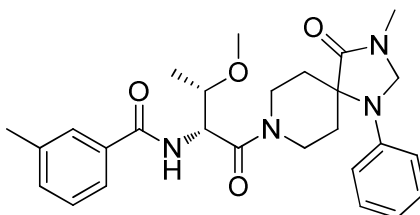
LCMS (ESI): $m/z = 511.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.22$ - 1.31 (m, 6H), 1.66 - 2.83 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.38 - 4.78 (m, 7H), 5.17 - 5.3 (m, 1H), 6.73 - 7.76 (m, 8H).

Los siguientes 3 compuestos se sintetizan siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 134:

N-((2*R*,3*S*)-3-Metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



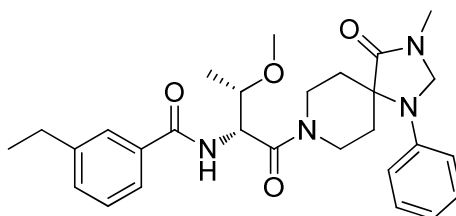
10,1 mg, rendimiento: 9%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 479$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ - 1.27 (m, 3H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56 - 2.66 (m, 1H), 2.80 - 2.94 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.46 - 4.22 (m, 4H), 4.45 - 4.84 (m, 3H), 5.08 - 5.51 (m, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 3H), 7.22 - 7.24 (m, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 3H), 7.67 - 7.69 (m, 2H).

Ejemplo 135:

3-Etil-N-((2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



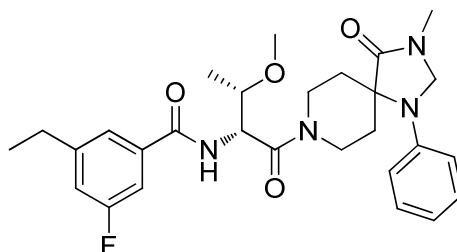
9,0 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 493.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ - 1.26 (m, 6H), 1.66 - 1.85 (m, 2H), 2.45 - 2.79 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.53 - 3.64 (m, 1H), 4.03 - 4.36 (m, 2H), 4.42 - 4.77 (m, 7H), 5.18 - 5.29 (m, 1H), 6.69 - 7.76 (m, 9H).

Ejemplo 136:

3-Etil-5-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-3-metoxi-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



8,0 mg, rendimiento: 12%, sólido blanco

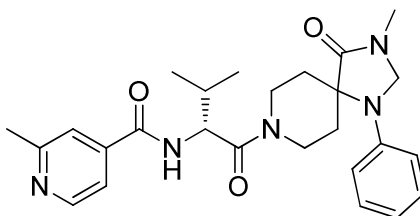
LCMS (ESI): $m/z = 511.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.14$ - 1.37 (m, 6H), 1.75 - 1.81 (m, 2H), 2.50 - 2.59 (m, 1H), 2.63 - 2.86 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.74 - 4.10 (m, 2H), 4.34 - 4.49 (m, 2H), 4.74 - 4.77 (m, 2H), 5.21 - 5.26 (m, 1H), 7.24 - 7.80 (m, 8H).

Las siguientes 8 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando D-valina:

Ejemplo 137:

(*R*)-2-Metil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)isonicotinamida



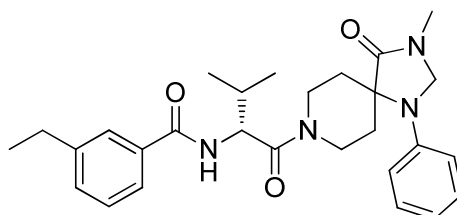
5,0 mg, rendimiento: 7%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 464.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ - 1.09 (m, 6H), 1.24 - 1.28 (m, 1H), 1.75 - 2.24 (m, 4H), 2.98 - 3.06 (m, 6H), 3.51 - 3.54 (m, 1H), 3.94 - 4.12 (m, 2H), 4.57 - 4.62 (m, 1H), 4.72 - 4.77 (m, 2H), 5.20 - 5.24 (m, 1H), 5.35 - 5.45 (m, 1H), 6.75 - 6.77 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 7.17 - 7.19 (m, 1H), 7.35 - 7.37 (m, 2H), 7.82 - 7.95 (m, 2H), 8.73 - 8.75 (m, 1H).

Ejemplo 138:

(*R*)-3-Etil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



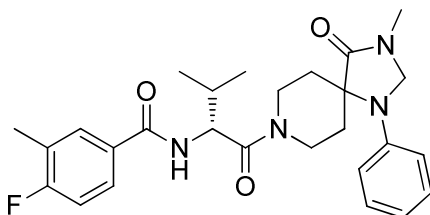
10,0 mg, rendimiento: 16%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 477.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01\text{-}1.14$ (m, 6H), $1.25\text{-}1.29$ (m, 3H), $1.74\text{-}1.83$ (m, 2H), $2.16\text{-}2.18$ (m, 1H), $2.68\text{-}2.71$ (m, 4H), 3.02 (s, 3H), $3.52\text{-}3.56$ (m, 1H), $3.99\text{-}4.08$ (m, 2H), $4.54\text{-}4.71$ (m, 3H), $5.09\text{-}5.15$ (m, 1H), $6.67\text{-}7.24$ (m, 6H), $7.34\text{-}7.36$ (m, 2H), $7.62\text{-}7.67$ (m, 2H).

Ejemplo 139:

(R)-4-Fluoro-3-metil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



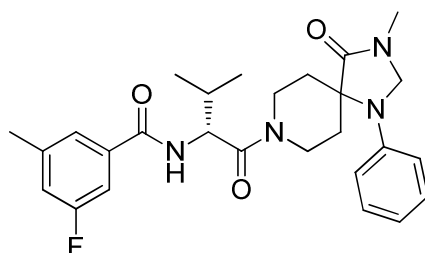
20,0 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98\text{-}1.04$ (m, 6H), $1.83\text{-}1.97$ (m, 2H), $2.03\text{-}2.23$ (m, 1H), $2.46\text{-}2.61$ (m, 5H), 3.02 (s, 3H), $3.52\text{-}3.57$ (m, 1H), $4.03\text{-}4.06$ (m, 2H), $4.57\text{-}4.71$ (m, 3H), $5.04\text{-}5.08$ (m, 1H), $6.69\text{-}7.13$ (m, 6H), $7.65\text{-}7.70$ (m, 2H).

Ejemplo 140:

(R)-3-Fluoro-5-metil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



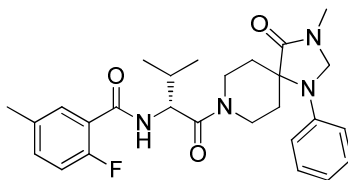
13,0 mg, rendimiento: 19%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97\text{-}1.06$ (m, 6H), $1.74\text{-}1.79$ (m, 2H), $1.81\text{-}1.83$ (m, 1H), $2.40\text{-}2.59$ (m, 5H), 3.03 (s, 3H), $3.53\text{-}3.56$ (m, 1H), $4.02\text{-}4.05$ (m, 2H), $4.57\text{-}4.71$ (m, 3H), $5.09\text{-}5.18$ (m, 1H), $6.70\text{-}7.39$ (m, 8H).

Ejemplo 141:

(R)-2-Fluoro-5-metil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



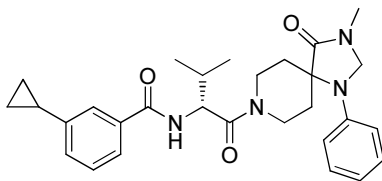
13,0 mg, rendimiento: 11%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ - 1.06 (m, 6H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 1.81 - 1.83 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.34 - 2.50 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.50 - 3.54 (m, 1H), 4.03 - 4.08 (m, 2H), 4.54 - 4.71 (m, 3H), 5.09 - 5.18 (m, 1H), 6.67 - 7.14 (m, 7H), 7.43 - 7.46 (m, 1H), 7.79 - 7.80 (m, 1H).

Ejemplo 142:

(R)-3-Ciclopropil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



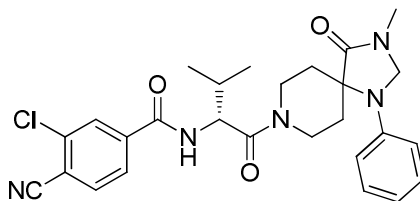
21,0 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 489.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.73$ - 1.10 (m, 10H), 1.78 - 1.95 (m, 2H), 2.12 - 2.15 (m, 1H), 2.60 - 2.64 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.51 - 3.55 (m, 1H), 4.04 - 4.07 (m, 2H), 4.59 - 4.70 (m, 3H), 5.08 - 5.10 (m, 1H), 6.65 - 7.99 (m, 9H).

Ejemplo 143:

(R)-3-Cloro-4-ciano-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



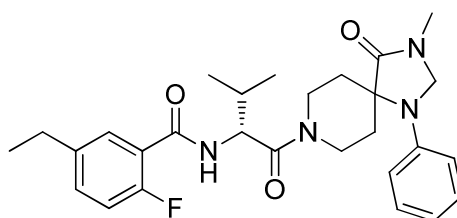
9,9 mg, rendimiento: 15%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ - 1.09 (m, 6H), 1.69 - 2.77 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.52 - 4.34 (m, 4H), 4.74 - 4.77 (m, 2H), 4.89 - 4.93 (m, 1H), 6.70 - 6.78 (m, 2H), 6.86 - 6.88 (m, 1H), 7.03 - 7.25 (m, 2H), 7.93 - 7.96 (m, 2H), 8.09 - 8.11 (m, 1H).

Ejemplo 144:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro [4.5] decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



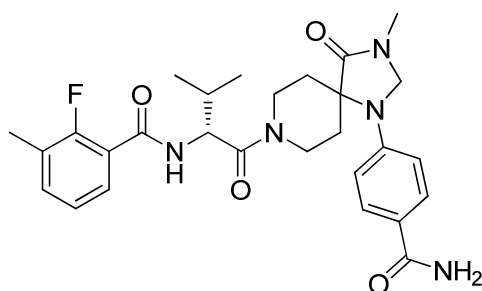
42,0 mg, rendimiento: 33%, sólido blanco

LCMS (ESI): $m/z = 495 [M+H]^+$.

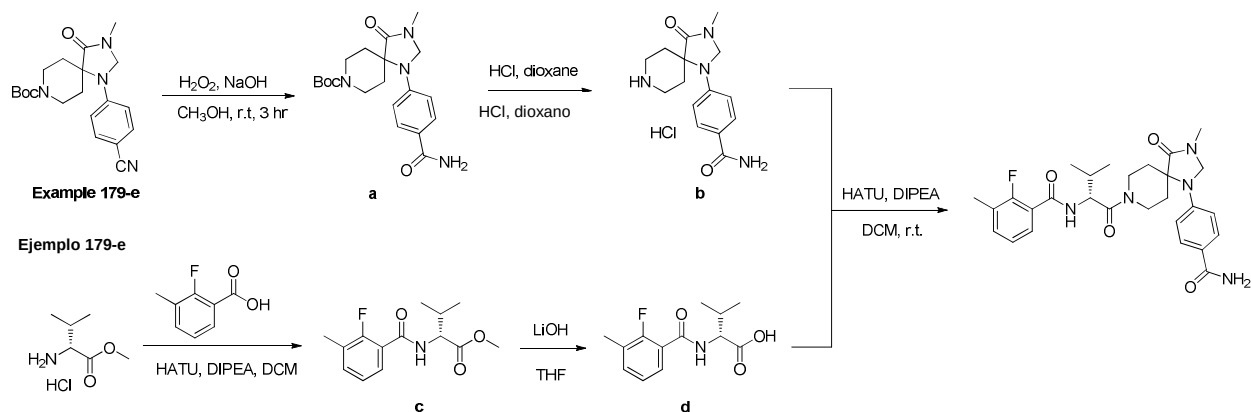
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94\text{--}1.16$ (m, 6H), $1.18\text{--}1.38$ (m, 3H), $1.60\text{--}1.93$ (m, 2H), $2.13\text{--}2.34$ (m, 1H), $2.37\text{--}2.62$ (m, 1H), $2.62\text{--}2.76$ (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), $3.43\text{--}3.63$ (m, 1H), $3.91\text{--}4.10$ (m, 1H), $4.20\text{--}4.38$ (m, 1H), $4.43\text{--}4.60$ (m, 1H), $4.65\text{--}4.76$ (m, 2H), $4.96\text{--}5.09$ (m, 1H), $6.70\text{--}6.89$ (m, 3H), $7.01\text{--}7.32$ (m, 3H), $7.34\text{--}7.53$ (m, 1H), $7.57\text{--}7.71$ (m, 1H).

Ejemplo 145:

(R)-N-(1-(1-(4-Carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida

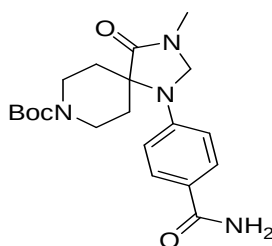


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

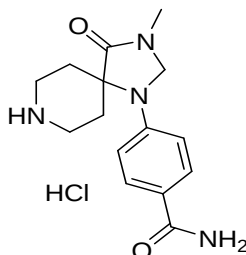


XRX-000151-00-001-a

A una solución de *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el ejemplo 179-e) (190 mg, 0,15 mmol) en metanol (15 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (6 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se añadió un peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (6 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (40 mL) y acetato de etilo (40 mL). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 200:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (160 mg, 80%).

LCMS (ESI): $m/z = 389.1$ $[M+H]^+$.

Clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzamida

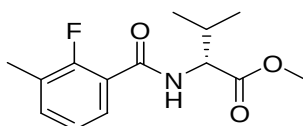


XRX-000151-00-001-b

Una solución de *tert*-butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (160 mg, 0,41 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzamida como un sólido blanco (120 mg, 90%).

LCMS (ESI): $m/z = 289.1$ $[M+H]^+$.

(*R*)-Metil-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoato

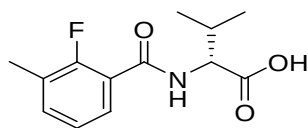


XRX-000151-00-001-c

A una solución de ácido 2-fluoro-3-metilbenzoico (1,54 g, 10 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió clorhidrato de éster metílico de D-valina (1,71 g, 10,2 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (4,2 g, 11,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,9 g, 30 mmol). Antes de enfriamiento con agua con hielo (50 mL), la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:4 para proporcionar (*R*)-metil-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoato como un aceite espeso (3,5 g, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 268.2$ $[M+H]^+$.

Ácido (*R*)-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoico



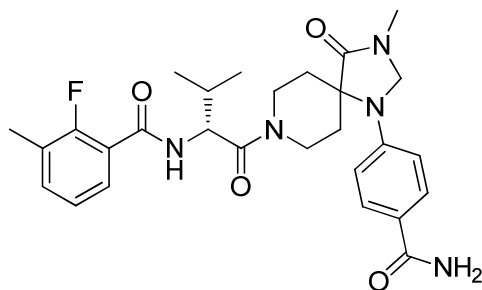
XRX-000151-00-001-d

A una solución de (*R*)-metil-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoato (3,9 g, en bruto) en metanol (30 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (20 mL, 2,0 M, 0,044 mol). Antes de enfriamiento con agua-hielo (20 mL), la reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (30 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoico como un aceite espeso (2,40 g, 94% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 254.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.79-7.91 (m, 1H).

(*R*)-N-(1-(1-(4-Carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida



A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzamida (100 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoico (94 mg, 0,34 mmol), hexafluorofosfato de 1-

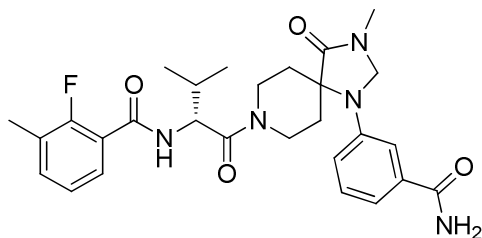
[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (177 mg, 0,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida como un sólido blanco (11,8 mg, 7,3%). LCMS (ESI): m/z = 524.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.96-1.25 (m, 6H), 1.68-1.96 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 4H), 2.70-2.71 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 2H), 4.95-5.16 (m, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.47-7.81 (m, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 146:

(*R*)-N-(1-(1-(3-Carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida



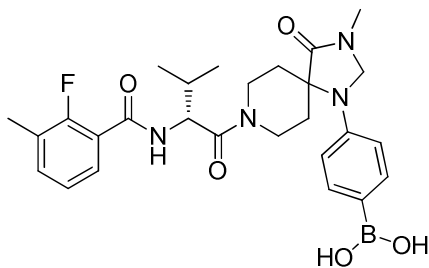
24,2 mg, rendimiento: 17%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 524.0 $[M+H]^+$.

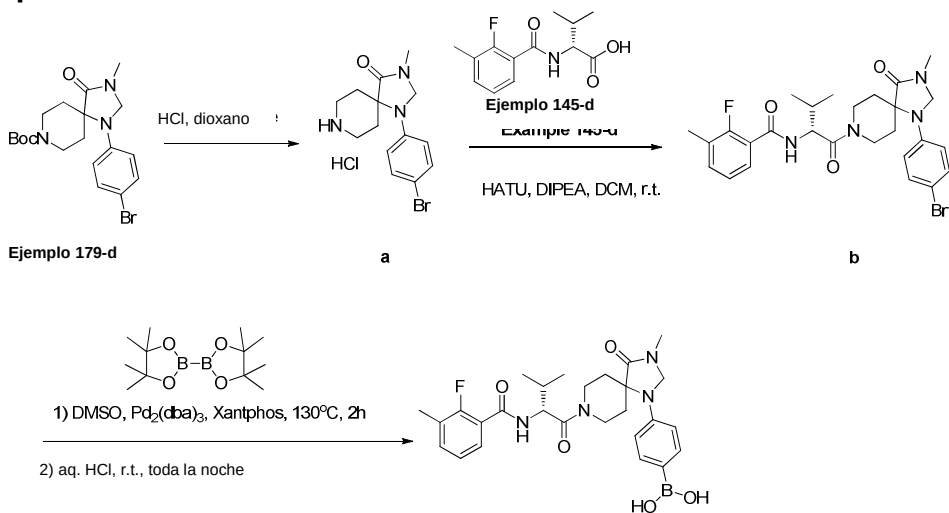
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.19 (m, 6H), 1.69-1.86 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.69 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.49-3.65 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 5.01-5.24 (m, 1H), 6.19-6.34 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 1H).

Ejemplo 147:

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenilborónico

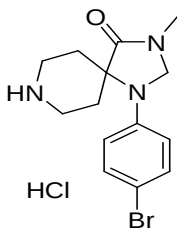


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

Clorhidrato de 1-(4-bromofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona

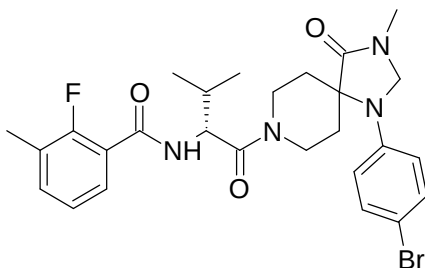


XX-000152-00-001-a

Una solución de *tert*-butil-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 179-d) (250 mg, 0,00041 mol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-(4-bromofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en forma de un sólido blanco (180 mg, 85 %).

LCMS (ESI): *m/z* = 324.1, 326.1 [M+H]⁺.

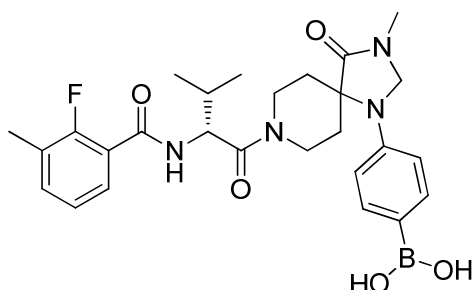
(R)-N-(1-(1-(4-Bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida



A una mezcla de clorhidrato de 1-(4-bromofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (167 mg, 0,465 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido (R) 2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 145-d) (140 mg, 0,511 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (292 mg, 0,767 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar (R)-N-(1-(1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida como un aceite incoloro (220 mg, 85%).

LCMS (ESI): m/z = 559.2, 561.2 $[M+H]^+$.

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenilborónico



A una solución de (R)-N-(1-(1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida (220 mg, 0,39 mmol) en DMSO (10 mL) se añadieron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (300 mg, 1,18 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (36 mg, 0,039 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (46 mg, 0,047 mmol) y acetato de potasio (78 mg, 0,788 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 2 horas. Después de inactivar con agua-hielo (5 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol (3 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 mL, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó durante

la noche. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 5% al 75%) para proporcionar ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenilborónico como un aceite marrón (14 mg, 7%).

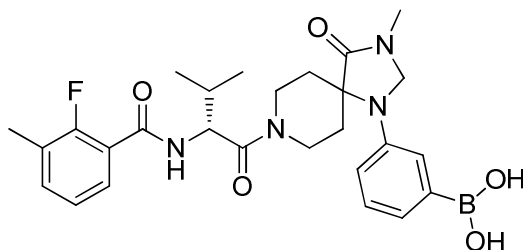
LCMS (ESI): $m/z = 525.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ -1.19 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.63-2.78 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.48-3.62 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 4.29-4.65 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.94-5.03 (m, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.04-7.26 (m, 1H), 7.32-7.63 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 148:

Ácido (*R*)-3-(8-(2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenilborónico



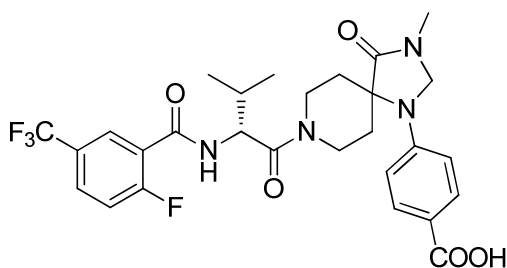
2,0 mg, rendimiento: 8%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 525.2$ $[M+H]^+$.

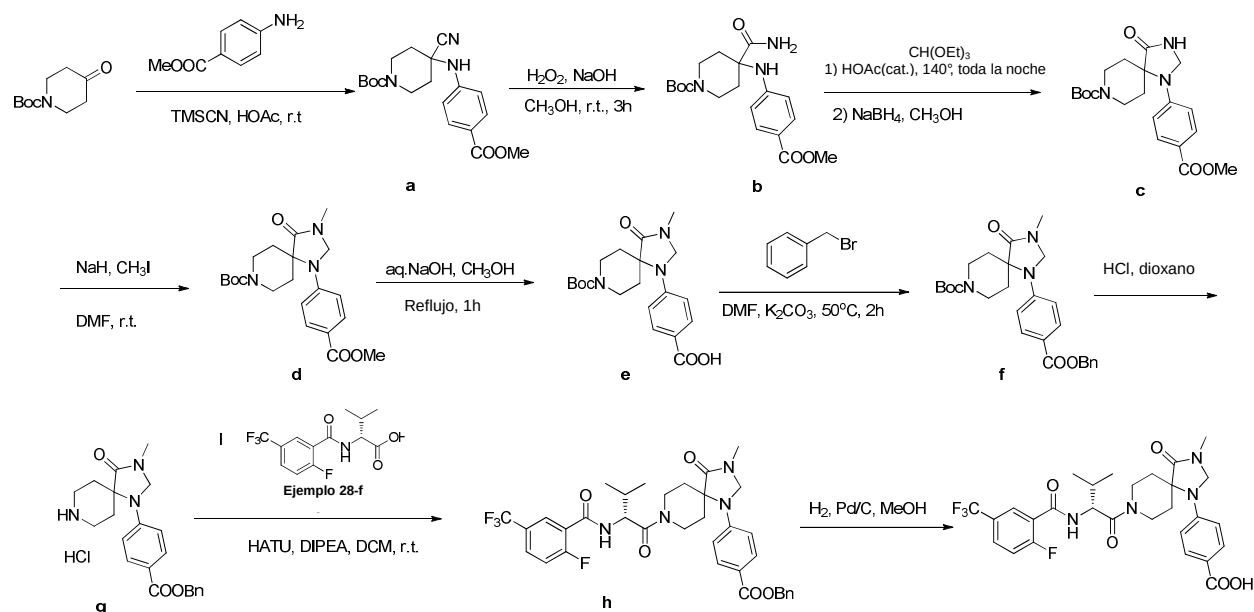
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ -1.16 (m, 6H), 1.61-1.95 (m, 3H), 2.09-2.35 (m, 3H), 2.47-2.90 (m, 2H), 2.93-3.16 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.95-4.19 (m, 2H), 4.46-4.84 (m, 3H), 4.98-5.20 (m, 1H), 6.63-7.19 (m, 4H), 7.34-7.85 (m, 3H).

Ejemplo 149:

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico

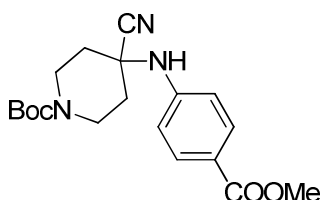


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

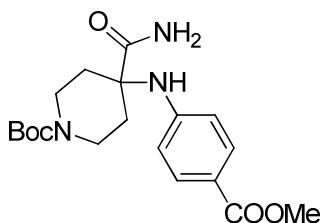
tert-Butil-4-ciano-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato



A una solución de metil-4-aminobenzoato (16,46 g, 0,109 mol) en ácido acético (160 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (23,8 g, 0,12 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (12,95 g, 0,131 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió (200 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró la mezcla. La torta del filtro se secó a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (39,1 g, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$.

tert-Butil-4-carbamoyl-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato

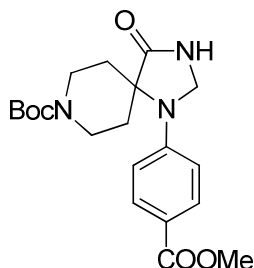


A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato (20,0 g, 0,0557 mol) en metanol (300 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (100 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (8 mL) gota a gota. Después de agitar durante la noche, se filtró la mezcla resultante. La torta del filtro se lavó con agua (3 x 100 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-carbamoil-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (18,0 g-4-carbamoil-4-*tert*-butil, 79%).

LCMS (ESI): $m/z = 378.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 1.82-1.92 (m, 4H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.62-6.70 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H).

***tert*-Butil-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

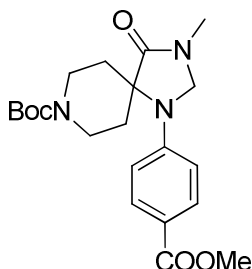


A una solución de *tert*-butil-4-carbamoil-4-(4-(metoxycarbonil)fenilamino)piperidina-1-carboxilato (20,0 g, 0,053 mol) en ortoformiato de trietilo (200 mL) se añadió ácido acético (1 mL, cat.). La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 30 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (200 mL). A la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (2,62 g, 0,069 mol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (200 mL) y acetato de etilo (150 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (10 g, 48%).

LCMS (ESI): $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (s, 9H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.97-4.01 (m, 2H), 4.70 (s, 3H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H).

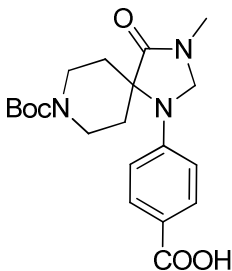
***tert*-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butilo-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,0 g, 0,00258 mol) en N,N - dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (180 mg, 60% en aceite, 0,00437 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (0,55 g, 0,00386 mol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (0,95 g, 94%).

LCMS (ESI): m/z = 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico

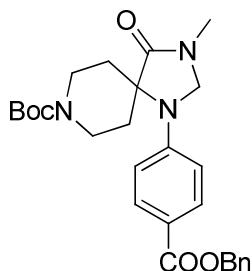


A una solución de *tert*-butilo-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,0 g, 0,00248 mol) en metanol (10 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (15 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 1 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (10 mL) y después se secó a presión reducida.

para proporcionar ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (0,92 g, 94%).

LCMS (ESI): $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

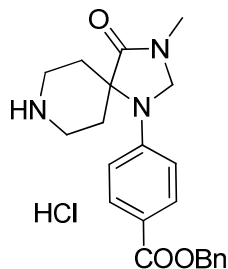


A una solución de ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (0,92 g, 0,00236 mol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (0,51 g, 0,00372 mol) y bromuro de bencilo (0,55 g, 0,00322 mol). Antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la mezcla se calentó durante 2 horas a 50°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (0,9 g, 81%).

LCMS (ESI): $m/z = 480.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.53$ (s, 9H), 1.62-1.65 (m, 2H), 2.57-2.79 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.66-4.49 (m, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H).

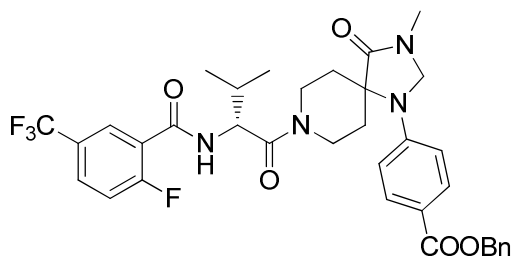
Clorhidrato de bencil-4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



Una solución de *tert*-butil-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (0,9 g, 0,00187 mol) en ácido clorhídrico ácido en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de bencil-4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (0,92 g, 80%).

LCMS (ESI): $m/z = 380.2$ $[M+H]^+$.

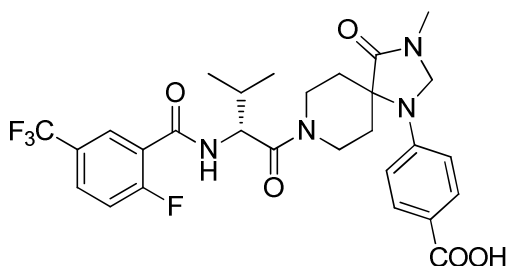
(R)-Bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



A una mezcla de clorhidrato de bencil-4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (120 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (99 mg, 0,32 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (190 mg, 0,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (150 mg, 1,164 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sodio anhidro sulfato y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (R)-bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un aceite espeso (112 mg, en bruto).

LCMS (ESI): m/z = 669.2 $[M+H]^+$.

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de ((R)-bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (112 mg, 80% de pureza, 0,134 mmol) en metanol (15 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (50 mg, 50% mojado con agua). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 20% al 60%) para proporcionar ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (64 mg, 38% en dos etapas).

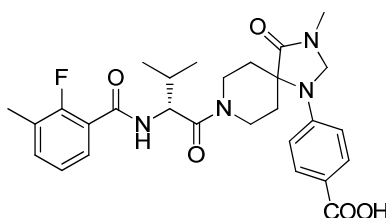
LCMS (ESI): $m/z = 579.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05$ - 1.28 (m, 6H), 1.68 - 1.91 (m, 2H), 2.19 - 2.35 (m, 1H), 2.36 - 2.82 (m, 1H), 2.88 - 3.00 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.50 - 3.63 (m, 1H), 3.92 - 4.01 (m, 1H), 4.03 - 4.10 (m, 1H), 4.29 - 4.48 (m, 1H), 4.50 - 4.66 (m, 2H), 4.93 - 5.18 (m, 1H), 6.74 - 6.79 (m, 2H), 6.79 - 7.49 (m, 1H), 7.70 - 7.72 (m, 1H), 7.88 - 7.89 (m, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 1H).

Los siguientes 18 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 150:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)benzoico



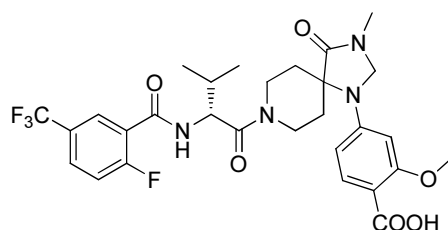
12,0 mg, rendimiento: 28%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 525.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.86$ - 1.25 (m, 6H), 1.60 - 1.94 (m, 2H), 2.16 - 2.43 (m, 4H), 2.60 - 2.85 (m, 1H), 2.85 - 3.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.54 - 3.60 (m, 2H), 4.04 - 4.36 (m, 2H), 4.60 - 4.85 (m, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 1H), 6.66 - 6.71 (m, 2H), 7.00 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.53 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 8.08 (m, 3H).

Ejemplo 151:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metoxibenzoico



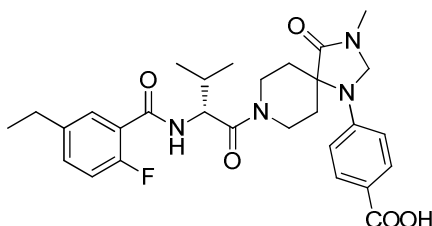
54,9 mg, rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 609.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.08$ - 1.17 (m, 6H), 1.76 - 1.88 (m, 2H), 2.22 - 2.94 (m, 1H), 2.71 - 2.88 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.02 - 4.07 (m, 1H), 4.38 - 4.40 (m, 1H), 4.56 - 4.58 (m, 1H), 4.71 - 4.82 (m, 2H), 5.02 - 5.05 (m, 1H), 6.20 - 6.27 (m, 1H), 6.43 - 6.45 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.57 - 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.03 - 8.04 (m, 1H), 8.63 - 8.68 (m, 1H).

Ejemplo 152:

Ácido (R)-4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)benzoico



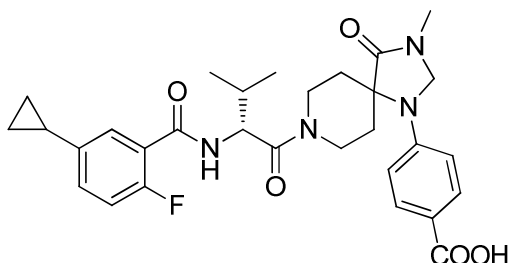
24,0 mg, rendimiento: 31%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 539.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ - 1.34 (m, 9H), 1.64 - 1.90 (m, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 2.61 - 2.74 (m, 3H), 2.84 - 2.98 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.46 - 3.61 (m, 1H), 3.95 - 4.11 (m, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 4.13 - 4.84 (m, 2H), 4.96 - 4.98 (m, 1H), 6.52 - 6.79 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.74 - 7.90 (m, 2H).

Ejemplo 153:

Ácido (R)-4-(8-(2-(5-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



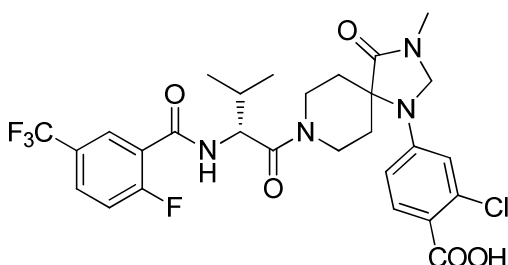
23,5 mg, rendimiento: 49%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 551.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.55$ - 0.73 (m, 2H), 0.89 - 1.00 (m, 2H), 1.03 - 1.04 (m, 3H), 1.09 - 1.14 (m, 4H), 1.71 - 1.74 (m, 1H), 1.80 - 1.84 (m, 1H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.20 - 2.33 (m, 1H), 2.67 - 2.83 (m, 1H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.99 - 4.05 (m, 1H), 4.33 - 4.43 (m, 1H), 4.54 - 4.63 (m, 1H), 4.81 - 4.83 (m, 1H), 4.97 - 5.05 (m, 1H), 6.76 - 6.80 (m, 2H), 7.09 - 7.29 (m, 2H), 7.46 - 7.50 (m, 1H), 7.74 - 7.90 (m, 2H), 8.24 - 8.32 (m, 1H).

Ejemplo 154:

Ácido (R)-2-cloro-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



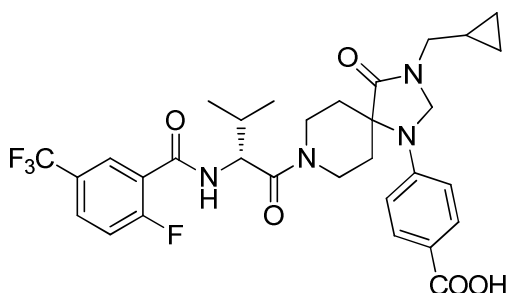
13,0 mg, rendimiento: 12%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 613.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05\text{--}1.20$ (m, 6H), $1.4\text{--}1.88$ (m, 2H), $2.22\text{--}2.29$ (m, 1H), $2.63\text{--}2.70$ (m, 1H), $2.89\text{--}2.94$ (m, 1H), 3.04 (s, 3H), $3.53\text{--}3.60$ (m, 1H), $4.01\text{--}4.08$ (m, 1H), $4.39\text{--}4.42$ (m, 1H), $4.57\text{--}4.59$ (m, 1H), $4.80\text{--}4.84$ (m, 2H), $5.05\text{--}5.10$ (m, 1H), $6.68\text{--}6.72$ (m, 1H), $6.79\text{--}6.82$ (m, 1H), $7.44\text{--}7.49$ (m, 1H), $7.65\text{--}7.67$ (m, 1H), $7.88\text{--}7.90$ (m, 1H), $8.05\text{--}8.07$ (m, 1H), $8.58\text{--}8.67$ (m, 1H).

Ejemplo 155:

Ácido (R)-4-(3-(ciclopropilmetil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



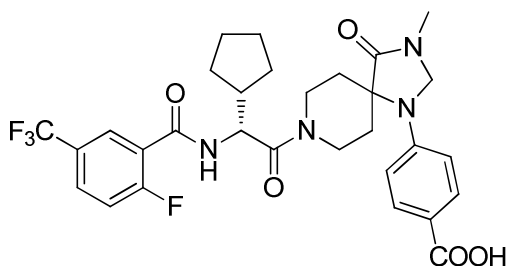
36,5 mg, rendimiento: 33%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 619.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.35\text{--}0.38$ (m, 2H), $0.63\text{--}0.67$ (m, 2H), $1.05\text{--}1.12$ (m, 7H), $1.71\text{--}1.92$ (m, 2H), $2.23\text{--}2.27$ (m, 1H), $2.69\text{--}2.80$ (m, 1H), $2.93\text{--}3.00$ (m, 1H), $3.31\text{--}3.33$ (m, 2H), $3.52\text{--}3.59$ (m, 1H), $3.99\text{--}4.07$ (m, 1H), $4.33\text{--}4.42$ (m, 1H), $4.56\text{--}4.60$ (m, 1H), $4.94\text{--}5.05$ (m, 4H), $6.79\text{--}6.81$ (m, 2H), $7.45\text{--}7.47$ (m, 1H), $7.73\text{--}7.89$ (m, 3H), $8.03\text{--}8.06$ (m, 1H), $8.55\text{--}8.67$ (m, 1H).

Ejemplo 156:

Ácido (R)-4-(8-(2-ciclopentil-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)acetil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



29,0 mg, rendimiento: 35%, sólido blanco.

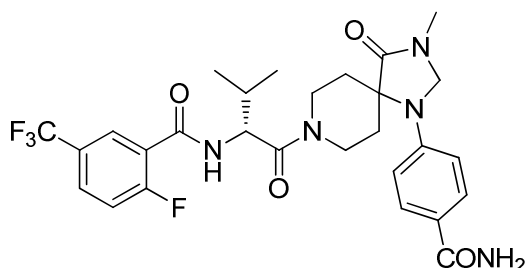
LCMS (ESI): $m/z = 605.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.32\text{--}1.40$ (m, 1H), $1.45\text{--}1.58$ (m, 1H), $1.65\text{--}1.81$ (m, 6H), $1.93\text{--}1.95$ (m, 1H), $2.50\text{--}2.56$ (m, 1H), $2.67\text{--}2.76$ (m, 2H), $2.95\text{--}3.01$ (m, 1H), 3.04 (s, 3H),

3.51-3.60 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 2H, 1H contained in solvent signal), 5.04-5.07 (m, 1H), 6.74-6.83 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.86-8.06 (m, 3H).

Ejemplo 157:

(R)-N-(1-(1-(4-Carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



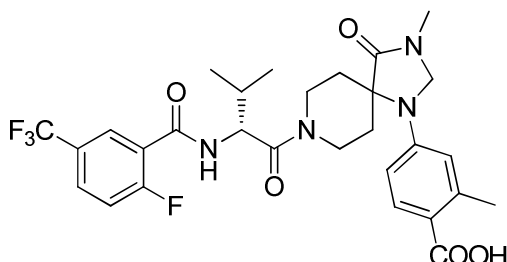
23,1 mg, rendimiento: 9%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 578.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.05$ - 1.20 (m, 6H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 2.25 - 2.28 (m, 1H), 2.69 - 2.73 (m, 1H), 2.95 - 2.98 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 4.04 - 4.05 (m, 1H), 4.35 - 4.38 (m, 1H), 4.46 - 4.49 (m, 1H), 4.56 - 4.58 (m, 2H), 4.99 - 5.06 (m, 1H), 6.78 - 6.81 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H), 7.88 - 7.89 (m, 1H), 8.04 - 8.05 (m, 1H).

Ejemplo 158:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-2-metilbenzoico



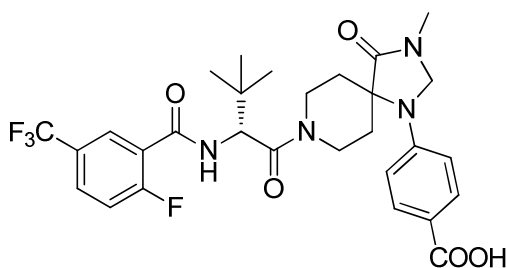
25,0 mg, rendimiento: 32%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 593.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.99$ - 1.16 (m, 6H), 1.78 - 1.80 (m, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 1H), 2.36 - 2.39 (m, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.58 - 3.65 (m, 1H), 3.94 - 4.10 (m, 1H), 4.31 - 4.35 (m, 1H), 4.44 - 4.49 (m, 1H), 4.73 - 4.78 (m, 2H), 4.98 - 5.03 (m, 1H), 6.91 - 7.02 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 1H), 7.84 - 8.09 (m, 2H).

Ejemplo 159:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3,3-dimetilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



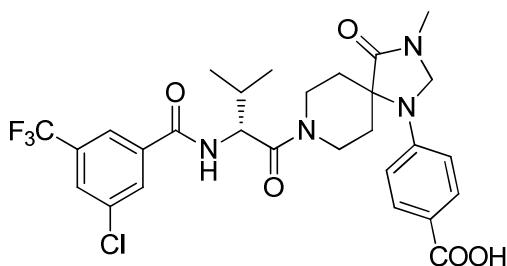
4,1 mg, rendimiento: 6%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 593.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ - 1.15 (m, 6H), 1.21 - 1.23 (m, 2H), 1.27 - 1.29 (m, 1H), 1.66 - 1.70 (m, 1H), 1.82 - 1.85 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.54 - 3.57 (m, 1H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.29 - 4.32 (m, 1H), 4.66 - 4.69 (m, 1H), 4.76 - 4.85 (m, 2H), 5.22 - 5.32 (m, 1H), 6.59 - 6.73 (m, 2H), 7.28 - 7.52 (m, 1H), 7.68 - 7.98 (m, 4H), 8.33 - 8.39 (m, 1H).

Ejemplo 160:

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(3-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



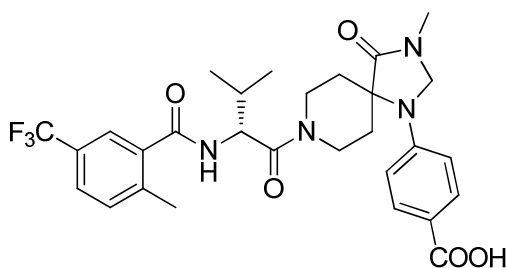
18,5 mg, rendimiento: 30%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 595.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ - 1.20 (m, 6H), 1.69 - 1.90 (m, 2H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.64 - 2.73 (m, 1H), 2.94 - 2.99 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.51 - 3.58 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.43 - 4.60 (m, 2H), 4.80 - 4.84 (m, 3H, 1H contained in solvent signal), 6.70 - 6.80 (m, 2H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 2H), 8.82 - 8.99 (m, 1H).

Ejemplo 161:

Ácido (*R*)-4-(3-metil-8-(3-metil-2-(2-metil-5-(trifluorometil)benzamido)butanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



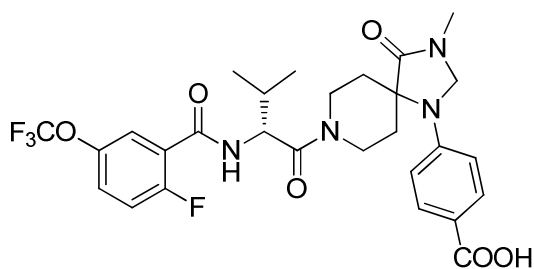
15,0 mg, rendimiento: 35%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 575.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.13\text{-}1.15$ (m, 6H), $1.69\text{-}1.80$ (m, 2H), $2.22\text{-}2.35$ (m, 1H), $2.50\text{-}2.54$ (m, 3H), $2.67\text{-}2.84$ (m, 1H), $3.00\text{-}3.13$ (m, 4H), $3.54\text{-}3.58$ (m, 1H), $4.06\text{-}4.11$ (m, 1H), $4.39\text{-}4.43$ (m, 1H), $4.54\text{-}4.67$ (m, 1H), $4.84\text{-}4.92$ (m, 2H), $4.94\text{-}5.05$ (m, 1H), $6.80\text{-}6.83$ (m, 2H), $7.48\text{-}7.53$ (m, 1H), $7.64\text{-}7.67$ (m, 1H), $7.71\text{-}7.81$ (m, 2H), $7.89\text{-}8.00$ (m, 1H).

Ejemplo 162:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



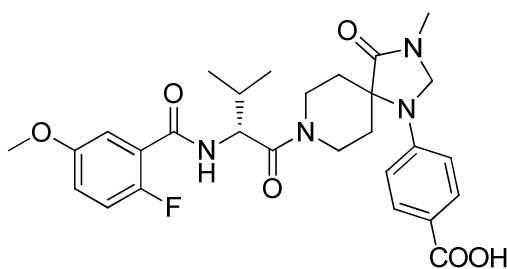
10,6 mg, rendimiento: 15%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 595.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.75\text{-}1.88$ (m, 6H), $1.75\text{-}1.78$ (m, 2H), $2.25\text{-}2.36$ (m, 2H), $2.90\text{-}2.92$ (m, 1H), 3.10 (s, 3H), $3.55\text{-}3.59$ (m, 1H), $4.01\text{-}4.03$ (m, 1H), $4.31\text{-}4.35$ (m, 2H), $4.83\text{-}4.85$ (m, 1H), $4.96\text{-}5.00$ (m, 2H), $6.75\text{-}6.80$ (m, 1H), $7.36\text{-}7.90$ (m, 5H), $8.56\text{-}8.61$ (m, 1H).

Ejemplo 163:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico



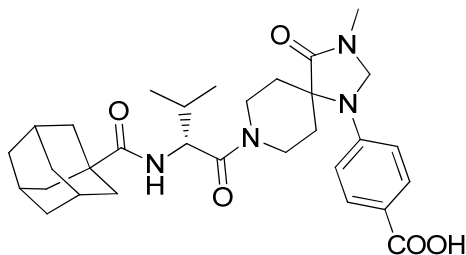
27,5 mg, rendimiento: 26%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 541.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.08-1.27 (m, 6H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 1H), 2.27-2.77 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 3H), 4.03-4.22 (m, 2H), 4.69-4.80 (m, 3H), 5.07-5.21 (m, 1H), 6.50-6.69 (m, 2H), 6.95-7.12 (m, 2H), 7.53-7.84 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H).

Ejemplo 164:

Ácido (R)-4-(8-(2-(1-Admantanecarboxamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)benzoico



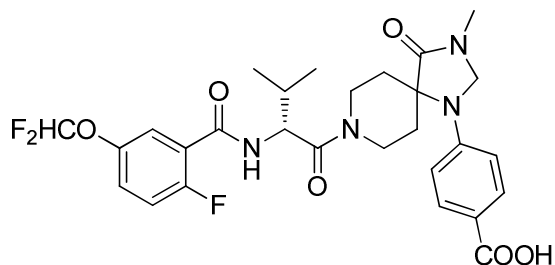
29,9 mg, rendimiento: 54%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90-1.03 (m, 6H), 1.72-1.97 (m, 16H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 4.00-4.94 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 4.84-4.86 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 2H).

Ejemplo 165:

Ácido (R)-4-(8-(2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



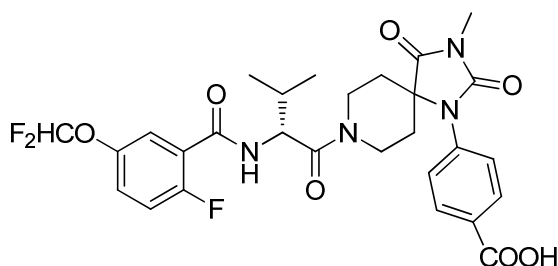
36,0 mg, rendimiento: 51%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04-1.15 (m, 6H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.67-2.94 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.32-4.34 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 6.75-6.77 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.39-8.46 (m, 1H).

Ejemplo 166:

Ácido (R)-4-(8-(2-(5-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



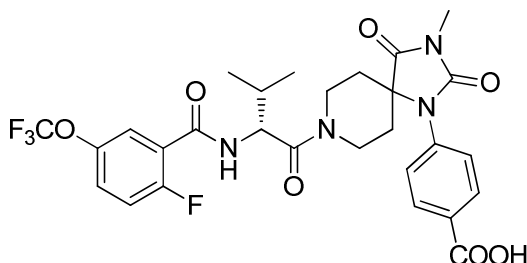
19,9 mg, 77% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 591.1 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.79\text{-}1.01$ (m, 6H), $1.71\text{-}2.19$ (m, 5H), 3.09 (s, 3H), $3.46\text{-}3.52$ (m, 1H), $3.89\text{-}4.04$ (m, 1H), $4.15\text{-}4.56$ (m, 2H), $4.79\text{-}4.84$ (m, 1H), $6.66\text{-}7.00$ (m, 1H), $7.21\text{-}7.49$ (m, 5H), $8.02\text{-}8.17$ (m, 2H).

Ejemplo 167:

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



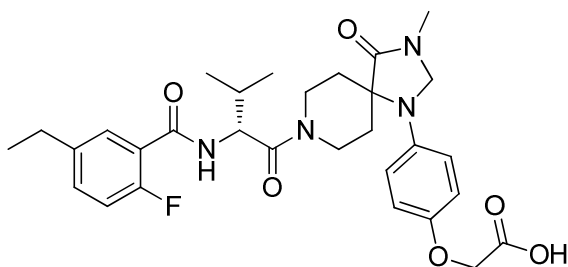
57,4 mg, 66% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 609.2 [M+H]^+$.

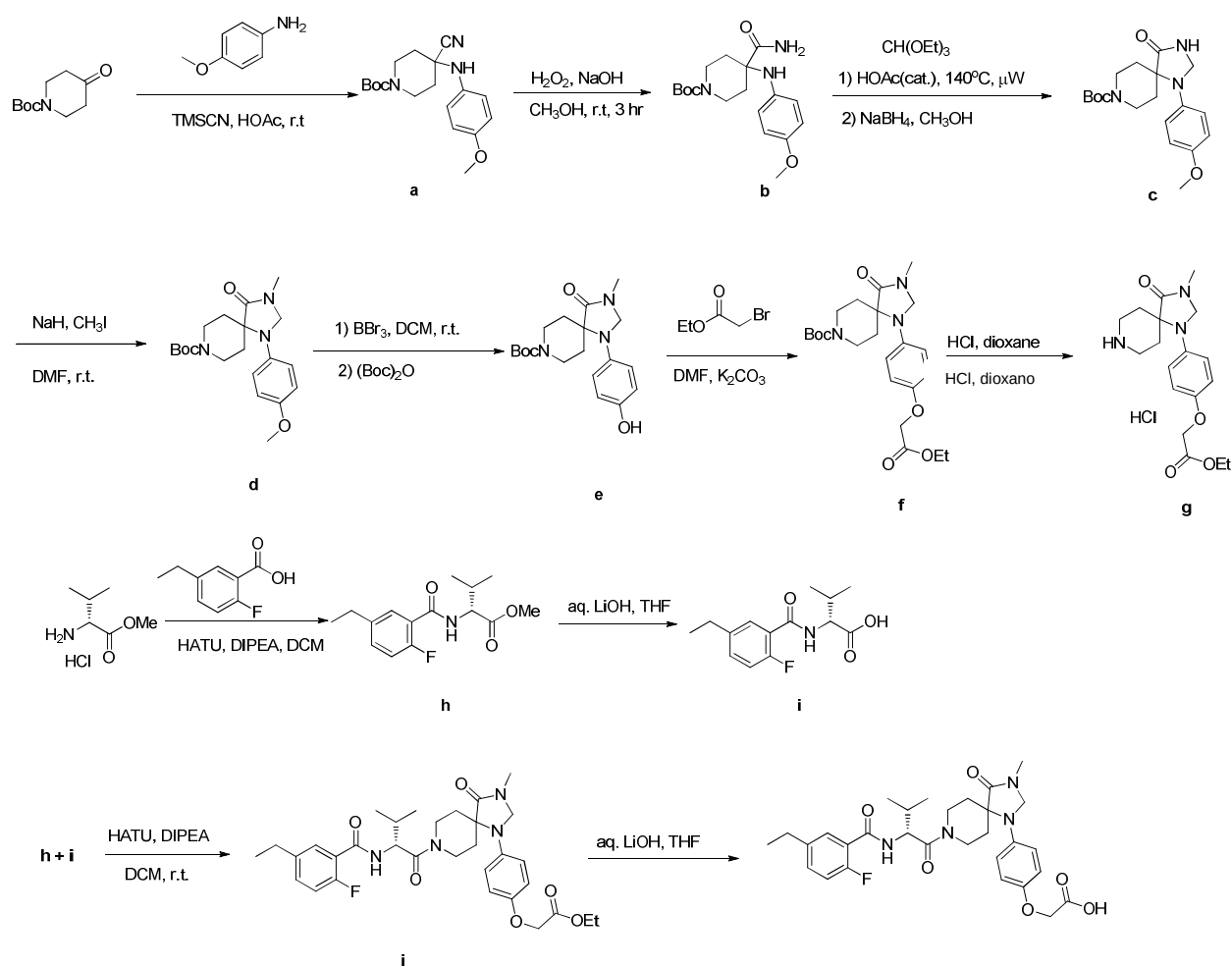
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80\text{-}1.01$ (m, 6H), $1.70\text{-}2.27$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.46\text{-}3.54$ (m, 1H), $3.91\text{-}3.99$ (m, 1H), $4.26\text{-}4.58$ (m, 2H), $4.78\text{-}4.83$ (m, 1H), $7.26\text{-}7.65$ (m, 5H), $8.04\text{-}8.16$ (m, 2H).

Ejemplo 168:

Ácido (*R*)-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenoxi)acético

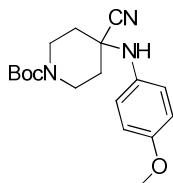


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

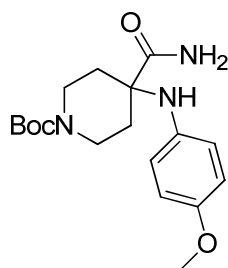
tert-Butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato



A una solución de 4-metoxianilina (5,0 g, 0,040 mol) en ácido acético (30 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (8,8 g, 0,044 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (4,36 g, 0,040 mol). La solución se agitó durante la noche. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadida (50 mL). La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (12,1 g, 93%).

LCMS (ESI): $m/z = 332.1$ $[M+H]^+$.

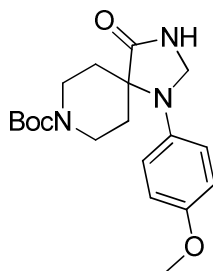
tert-Butil-4-carbamoil-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato



A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato (3,0 g, 9,06 mmol) en metanol (16 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (10 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (10 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se filtró. El sólido blanco se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-carbamoil-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (2,8 g, en bruto) , que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 350.2$ $[M+H]^+$.

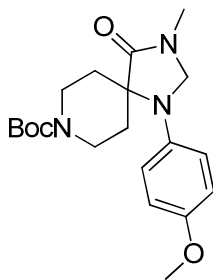
***tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-carbamoil-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato (450 mg, 1,3 mmol) en ortoformiato de trietilo (4 mL) se añadió ácido acético (2 gotas, cat.). La mezcla se calentó a 140°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,6 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (15 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 200:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (220 mg, 48%).

LCMS (ESI): $m/z = 362.2$ $[M+H]^+$.

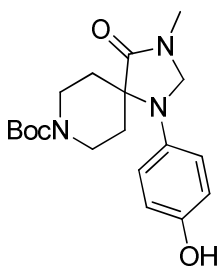
***tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (240 mg, 0,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (82 mg, 60% en aceite, 2,04 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (600 mg, 4,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar *tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite amarillo (232 mg, 93%).

LCMS (ESI): $m/z = 376.1 [M+H]^+$.

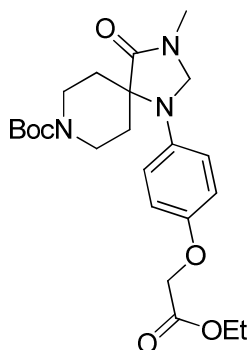
***tert*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (160 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió tribromuro de boro (500 mg, 2,0 mmol) a 0°C. Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (5 mL). A la mezcla se le añadió di-*tert*-butil-dicarbonato (300 mg, 1,37 mmol) y carbonato de potasio (1 g, 7,24 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 40:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite incoloro (110 mg, 72%).

LCMS (ESI): $m/z = 362.1 [M+H]^+$.

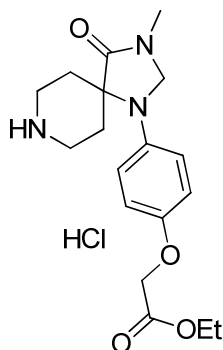
***tert*-Butil-1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (50 mg, 0,14 mmol) en N,N dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de potasio (38 mg, 0,28 mmol) y etil-2-bromoacetato (50 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de inactivar con agua con hielo (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite incoloro (40 mg, 65%).

LCMS (ESI): $m/z = 448.2$ $[M+H]^+$.

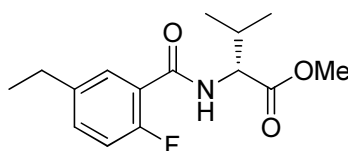
Clorhidrato de etil-2-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato



Una solución de *tert*-butil-1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (40 mg, 0,089 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de etil-2-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato como un sólido blanco (31 mg, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 348.2$ $[M+H]^+$.

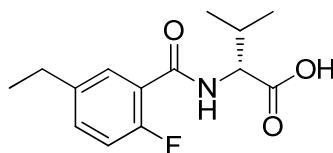
(*R*)-Metil-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoato



A una solución de ácido 5-etil-2-fluorobenzoico (1,00 g, 5,95 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadieron secuencialmente clorhidrato de éster metílico de D-valina (1,2 g, 7,18 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (3,4 g, 8,94 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,9 g, 14,7 mmol). Antes de su enfriamiento con agua-hielo (50 mL), la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:4 para proporcionar (*R*)-metil-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoato como un aceite espeso (1,6 g, 95%).

LCMS (ESI): m/z = 282.2 $[M+H]^+$.

Ácido (*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoico

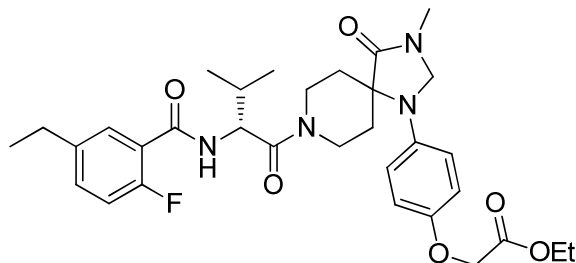


A una solución de (*R*)-metil-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoato (1,6 g, en bruto) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (240 mg en 10 mL de agua, 17,8 mmol). Antes de su enfriamiento con agua-hielo (20 mL), la reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 9%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (30 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoico como un sólido blanco (1,3 g, 94% en dos etapas).

LCMS (ESI): m/z = 268.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.65 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.16-7.33 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 1H).

(*R*)-Etil-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato

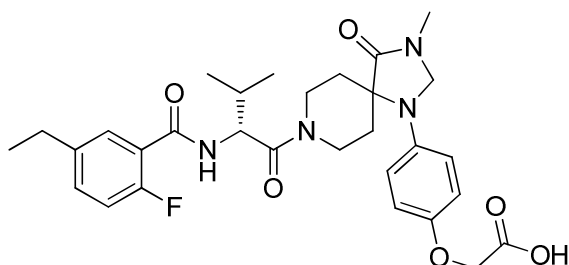


A una mezcla de etil-2-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato (31 mg, 0,089 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoico (24 mg, 0,089 mmol), hexafluorofosfato de 1-

[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (51 mg, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (29 mg, 0,22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (R)-etil-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato como un aceite incoloro (20 mg, 37%).

LCMS (ESI): m/z = 597.1 $[M+H]^+$.

Ácido (R)-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-1-il)fenoxi)acético



A una solución de (R)-etil-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenoxi)acetato (20 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (2 mL, 2,0 M). La mezcla resultante se agitó durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (2,0 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 30% al 70%) para producir ácido (R)-2-(4-(8-(2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1 il)fenoxi)acético como un sólido blanco (7,0 mg, 39%).

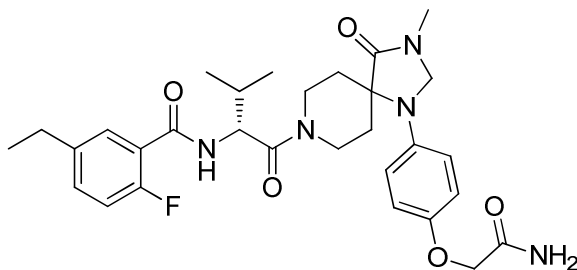
LCMS (ESI): m/z = 569.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.99-1.04 (m, 9H), 1.73-2.14 (m, 5H), 2.65-2.67 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 4.02-4.04 (m, 2H), 4.45-4.66 (m, 5H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.75-7.80 (m, 8H).

Los siguientes 3 compuestos se sintetizan siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 169:

(R)-N-(1-(1-(4-(2-Amino-2-oxoetoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



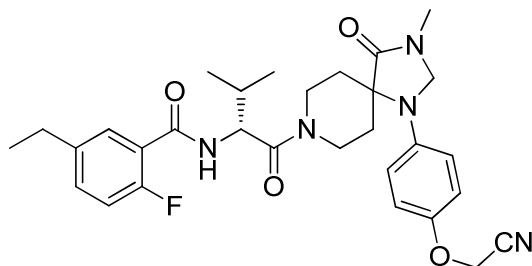
11,0 mg, rendimiento: 17%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 568.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98\text{--}1.05$ (m, 6H), $1.23\text{--}1.27$ (m, 3H), $1.73\text{--}1.89$ (m, 2H), $2.09\text{--}2.27$ (m, 3H), $2.64\text{--}2.71$ (m, 2H), 3.03 (s, 3H), $3.53\text{--}3.59$ (m, 1H), $4.03\text{--}4.06$ (m, 2H), $4.39\text{--}4.89$ (m, 3H), $4.63\text{--}4.69$ (m, 2H), $5.08\text{--}5.15$ (m, 1H), $6.14\text{--}6.17$ (m, 1H), $6.57\text{--}6.61$ (m, 1H), $6.77\text{--}6.85$ (m, 4H), $7.02\text{--}7.08$ (m, 1H), $7.28\text{--}7.32$ (m, 1H), $7.51\text{--}7.56$ (m, 1H), $7.84\text{--}7.85$ (m, 1H).

Ejemplo 170:

(R)-N-(1-(1-(4-(Cianometoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



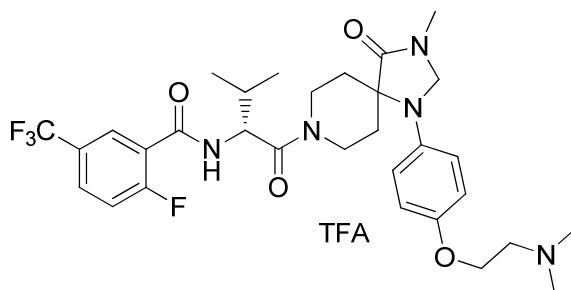
2,0 mg, rendimiento: 4%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 550$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.98\text{--}1.00$ (m, 6H), $1.24\text{--}1.32$ (m, 3H), $1.67\text{--}1.84$ (m, 3H), $2.01\text{--}2.21$ (m, 4H), $2.47\text{--}2.52$ (m, 1H), $2.65\text{--}2.73$ (m, 2H), 3.02 (s, 3H), $3.55\text{--}3.65$ (m, 2H), $3.95\text{--}4.04$ (m, 1H), $4.36\text{--}4.48$ (m, 1H), $4.73\text{--}4.75$ (m, 2H), $4.79\text{--}4.82$ (m, 1H), $4.97\text{--}5.01$ (m, 1H), $6.83\text{--}6.89$ (m, 3H), $7.03\text{--}7.05$ (m, 1H), $7.11\text{--}7.20$ (m, 4H), $7.39\text{--}7.44$ (m, 1H), $7.58\text{--}7.61$ (m, 1H), $8.18\text{--}8.25$ (m, 1H).

Ejemplo 171:

Sal del ácido trifluoroacético (R)-N-(1-(1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



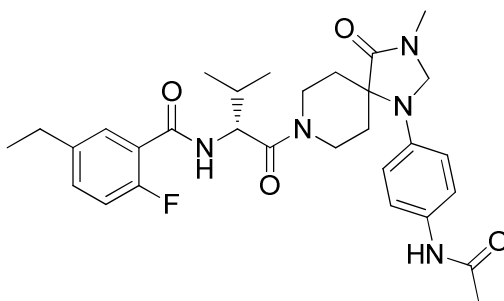
20,8 mg, rendimiento: 24%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 621.8 [M+H]^+$.

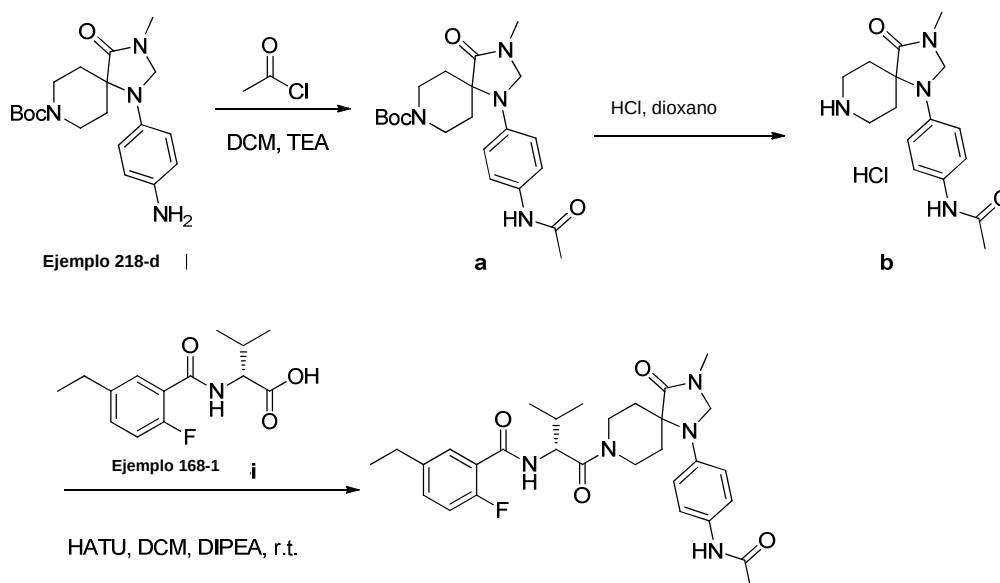
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.98\text{-}1.06$ (m, 6H), $1.75\text{-}2.21$ (m, 4H), $2.48\text{-}2.53$ (m, 1H), 2.98 (s, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), $3.57\text{-}3.61$ (m, 3H), $3.93\text{-}4.11$ (m, 1H), $4.22\text{-}4.26$ (m, 3H), $4.33\text{-}4.40$ (m, 1H), $4.69\text{-}4.72$ (m, 2H), $4.94\text{-}4.98$ (m, 1H), $6.89\text{-}7.06$ (m, 4H), $7.47\text{-}7.53$ (m, 1H), $7.92\text{-}7.98$ (m, 1H), $8.02\text{-}8.06$ (m, 1H).

Ejemplo 172:

(R)-N-(1-(1-(4-Acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida

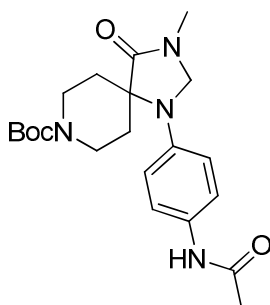


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

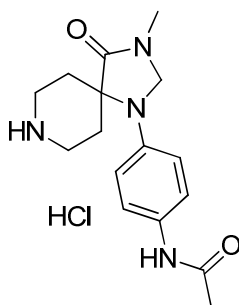
terc-Butil-1-(4-acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



A una solución de *tert*-butil-1-(4-aminofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 218-d) (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió trietilamina (92 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (42 mg, 0,54 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos. Después de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *tert*-butil-1-(4-acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (95 mg, 51%).

LCMS (ESI): m/z = 403.2 $[M+H]^+$.

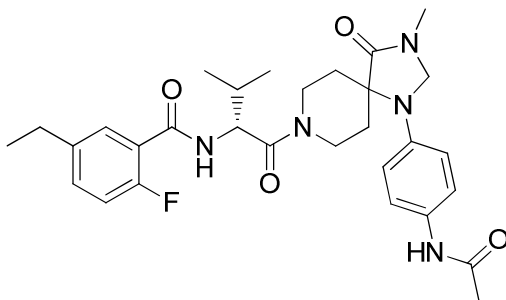
Clorhidrato de N-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenil)acetamida



A una solución de *tert*-butil-1-(4-acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,248 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 mL, 6,0 M). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenil)acetamida como un blanco sólido (80 mg, 95%).

LCMS (ESI): m/z = 303.2 $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-(4-Acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



A una solución de clorhidrato de N-(4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenil)acetamida (69 mg, 0,206 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 168-i) (50 mg, 0,187 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (142 mg, 0,374 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (48 mg, 0,374 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que se inactivara con agua con hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-Acetamidofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida como un sólido blanco (16 mg, 16%).

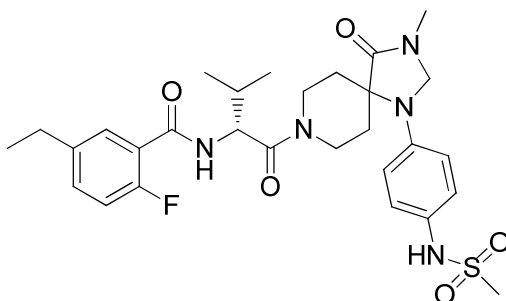
LCMS (ESI): m/z = 552.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02-1.07 (m, 6H), 1.20-1.27 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 3H), 2.17-2.45 (m, 2H), 2.57-2.72 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 6.79-7.62 (m, 8H).

Los siguientes 3 compuestos se sintetizan siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 173:

(*R*)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



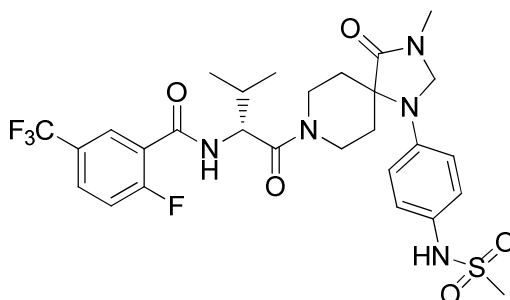
10,6 mg, rendimiento: 10%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 588.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.03-1.08 (m, 6H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 2.18-2.53 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.75-4.76 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 6.81-8.31 (m, 8H).

Ejemplo 174:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonamido)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8 il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



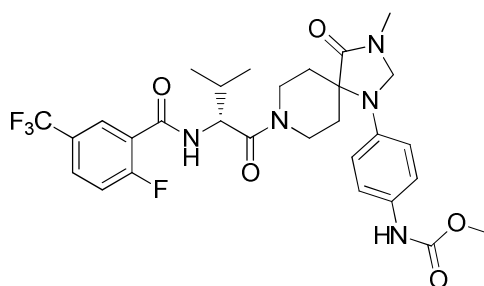
24,6 mg, rendimiento: 22%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 628.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.04-1.09 (m, 6H), 1.72-1.93 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.76-2.91 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.55-8.63 (m, 1H).

Ejemplo 175:

(R)-Metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)fenilcarbamato



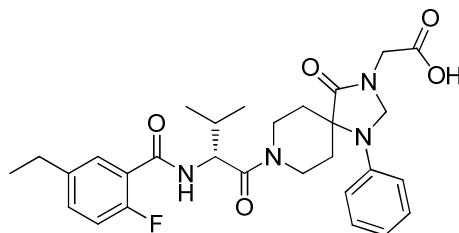
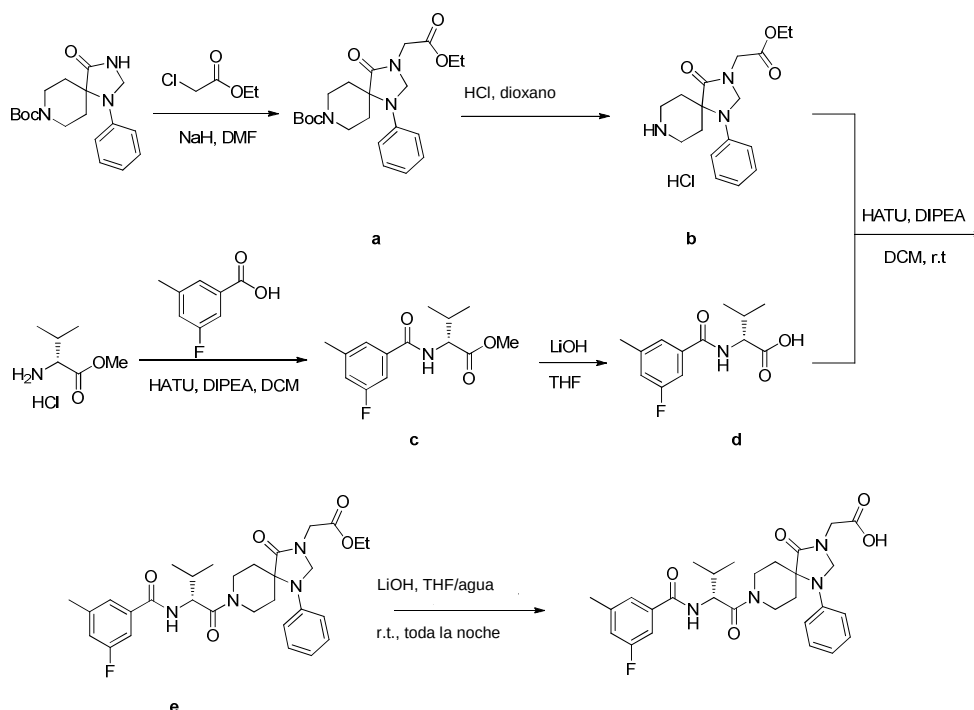
58,4 mg, rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 607.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

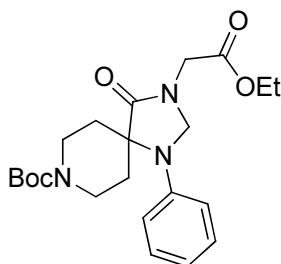
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.01-1.05 (m, 6H), 1.68-1.87 (m, 2H), 2.14-2.51 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 3H), 3.92-4.42 (m, 3H), 4.68-4.71 (m, 2H), 4.95-4.99 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.19-7.44 (m, 3H), 7.86-7.77 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H).

Ejemplo 176:

Ácido (R)-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-3-il)acético

**Esquema representativo:****Procedimiento general representativo:**

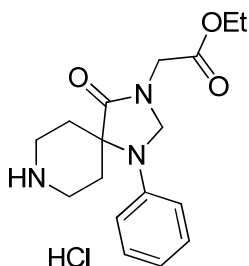
terc-Butil-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



A una solución de *terc*-butil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (150 mg, 0,453 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hidruro de sodio (20 mg, 60% en aceite, 0,5 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió etilo-2-cloroacetato (67 mg, 0,543 mmol). La reacción se agitó durante la noche, antes de inactivarse con agua-hielo (10 mL). La mezcla resultante se filtró para proporcionar *terc*-butil-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (164 mg, 87%).

LCMS (ESI): $m/z = 418.2$ $[M+H]^+$.

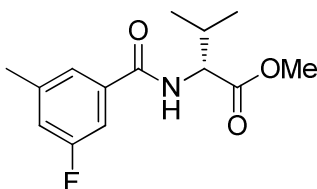
Clorhidrato de etil-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato



A una solución de *tert*-butil-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (80 mg, 0,192 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 mL, 6,0 M). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de etil-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato como un sólido blanco (65 mg, 97%).

LCMS (ESI): $m/z = 318.2$ $[M+H]^+$.

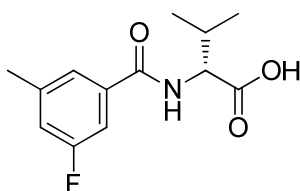
(R)-Metil-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoato



A una solución de ácido 3-fluoro-5-metilbenzoico (1,0 g, 6,49 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió secuencialmente clorhidrato de éster metílico de D-valina (1,2 g, 7,14 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (3,7 g, 9,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 g, 19,48 mmol). Antes de su enfriamiento con agua con hielo (50 mL), la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:4 para proporcionar (*R*)-metil-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoato como un aceite espeso (0,6 g, 35%).

LCMS (ESI): $m/z = 268.2$ $[M+H]^+$.

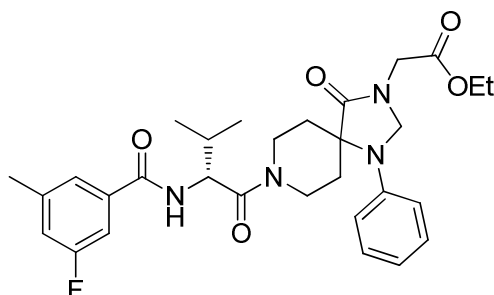
Ácido (R)-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoico



A una solución de (*R*)-metil-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoato (1,64 g, 6,14 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (0,73 g en 20 mL de agua, 30,7 mmol). Antes de su enfriamiento con agua con hielo (20 mL), la reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (30 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoico como un aceite espeso (0,8 g, 53%).

LCMS (ESI): $m/z = 254.1$ $[M+H]^+$.

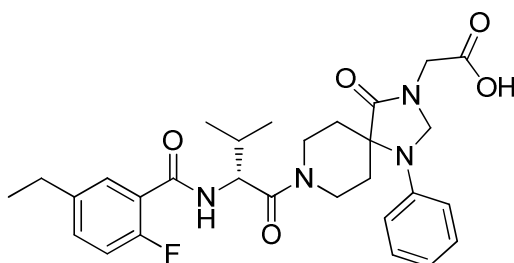
(*R*)-Etil-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato



A una mezcla de clorhidrato de etil-2-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato (65 mg, 0,184 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoico (60 mg, 0,224 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (140 mg, 0,368 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 mg, 0,920 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con acetato de etilo:éter de petróleo = 15:1 para proporcionar (*R*)-etil-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato como un sólido blanco (20 mg, 20%).

LCMS (ESI): $m/z = 553.2$ $[M+H]^+$.

Ácido (*R*)-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acético



A una solución de (*R*)-etil-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-il)acetato (20 mg, 0,036 mmol) en tetrahidrofurano:agua = 1:1 (10 mL) se añadió de hidróxido de litio (156 mg, 6,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 1 por adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso al 5%. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se secaron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar ácido (*R*)-2-(8-(2-(3-fluoro-5-metilbenzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5] decan-3-il)acético como un sólido blanco (2,7 mg, 15%).

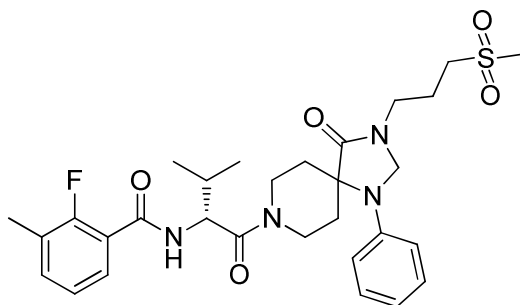
LCMS (ESI): m/z = 525.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.99-1.05 (m, 6H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.43-2.44 (m, 3H), 2.55-2.67 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 3H), 4.33-4.66 (m, 4H), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.68-7.45 (m, 7H).

Los siguientes 2 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 177:

(*R*)-2-Fluoro-3-metil-N-(3-metil-1-(3-(3-(metilsulfonil)propil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



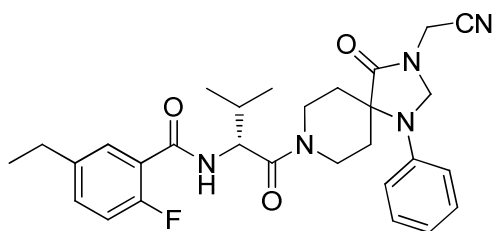
35,0 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 587.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.99-1.09 (m, 6H), 1.74-1.87 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.49-2.74 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.50-3.98 (m, 3H), 4.01-4.02 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 2H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.71-7.52 (m, 8H).

Ejemplo 178:

(*R*)-N-(1-(3-(Cianometil)-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



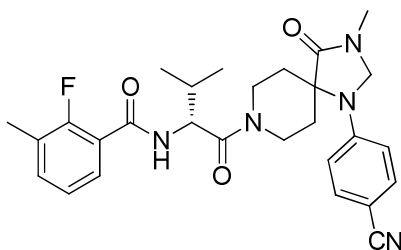
58,3 mg, rendimiento: 60%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 520.2$ $[M+H]^+$.

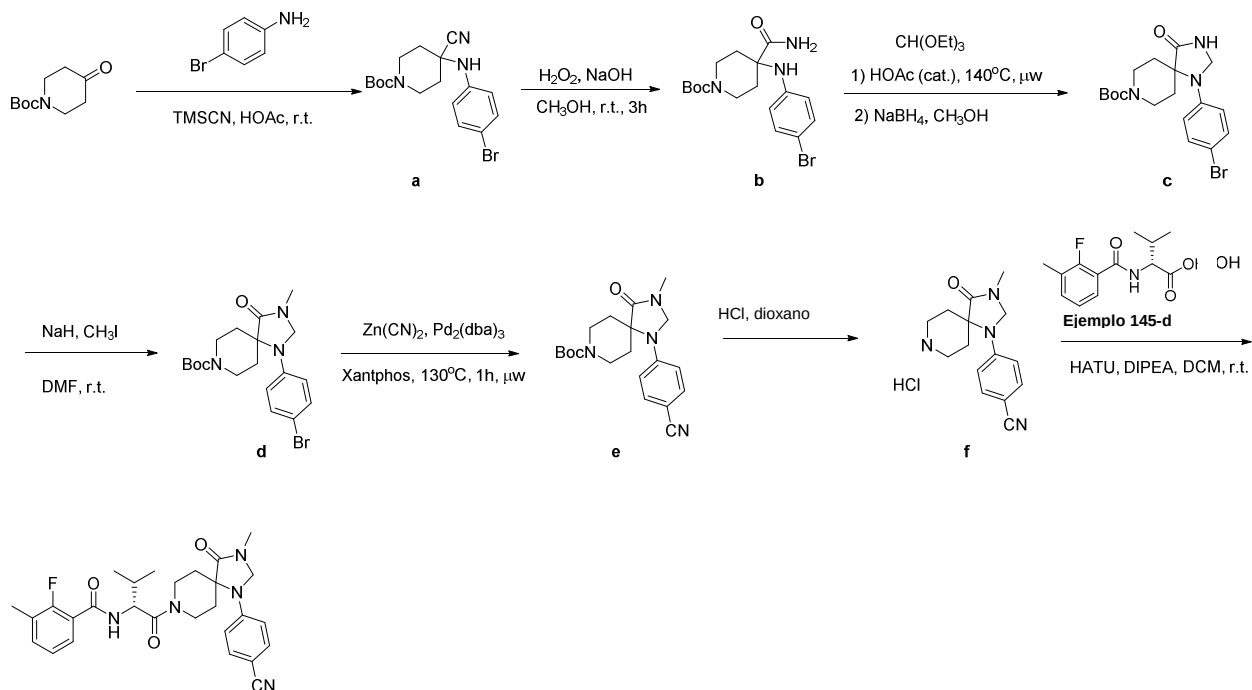
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03$ - 1.08 (m, 6H), 1.22 - 1.27 (m, 3H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 2.16 - 2.53 (m, 2H), 2.65 - 2.77 (m, 3H), 3.47 - 3.57 (m, 1H), 3.93 - 4.05 (m, 1H), 4.21 - 4.53 (m, 2H), 4.57 - 4.58 (m, 2H), 4.84 - 4.86 (m, 2H), 4.97 - 4.99 (m, 1H), 6.75 - 7.62 (m, 8H).

Ejemplo 179:

(R)-N-(1-(1-(4-Cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida

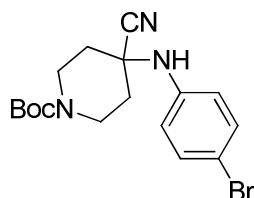


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-4-(4-bromofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato

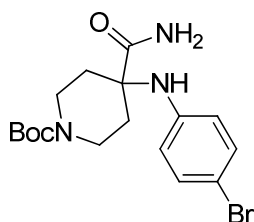


A una solución de 4-bromoanilina (4,17 g, 0,024 mol) en ácido acético (100 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (5 g, 0,025 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (2,71 g, 0,027 mol). La solución resultante se agitó durante la noche. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadida (50 mL). La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-(4-bromofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (9,0 g, 98%).

LCMS (ESI): m/z = 380.1, 383.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.41 (s, 9H), 1.65-1.85 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.76 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.74-6.91 (m, 2H), 7.27-7.43 (m, 2H).

***tert*-Butil-4-(4-bromofenilamino)-4-carbamoylpiperidine-1-carboxilato**

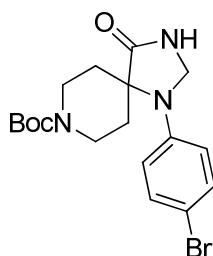


A una solución de *tert*-butil-4-(4-bromofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (4,0 g, 0,011 mol) en metanol (300 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (36 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (29 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se filtró. El precipitado se lavó con agua (3 x 100 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-Butil-4-(4-bromofenilamino)-4-carbamoylpiperidine-1-carboxilato como un sólido blanco (3,6 g, 85%).

LCMS (ESI): m/z = 398.2, 400.2 $[M+H]^+$.

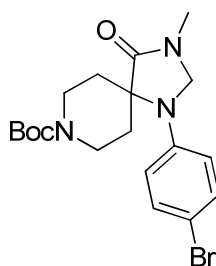
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.39 (s, 9H), 1.59-1.98 (m, 4H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H).

***tert*-Butil-1-(4-bromofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butil-4-(4-bromofenilamino)-4-carbamoylpiperidine-1-carboxilato (0,6 g, 0,0015 mol) en ortoformiato de trietilo (200 mL) se añadió ácido acético (1 gota, cat.). La mezcla resultante se calentó a 170°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (200 mL) y a la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (2,62 g, 0,069 mol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (200 mL) y acetato de etilo (150 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 200:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-bromofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (210 mg, 33%). LCMS (ESI): m/z = 410.1, 413.1 $[M+H]^+$.

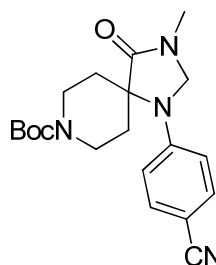
***terc*-Butil-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butil-1-(4-bromofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (210 mg, 0,51 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió hidruro de sodio (41 mg, 60% en aceite, 1,02 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (145 mg, 1,02 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (210 mg, 97%).

LCMS (ESI): m/z = 424.1, 426.1 $[M+H]^+$.

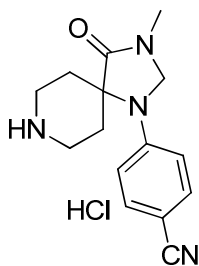
***terc*-Butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió secuencialmente cianuro de zinc (135 mg, 1,18 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (22 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (27 mg, 0,047 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 130°C. Después de inactivarla con agua con hielo (5 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite marrón (50 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 371.2$ $[M+H]^+$.

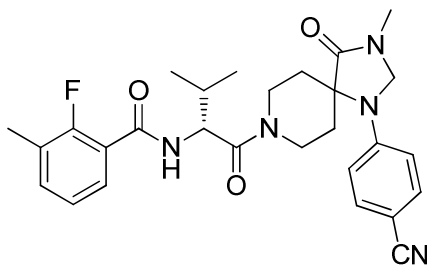
Clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzonitrilo



Una solución de *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (60 mg, 0,16 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzonitrilo como un sólido blanco (60 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 271.1$ $[M+H]^+$.

(*R*)-N-(1-(1-(4-Cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida



A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzonitrilo (55 mg, 0,203 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-3-metilbenzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 145-d) (61 mg, 0,223 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-

triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) (116 mg, 0,304 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (53 mg, 0,406 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida como un sólido blanco (19 mg, 18%).

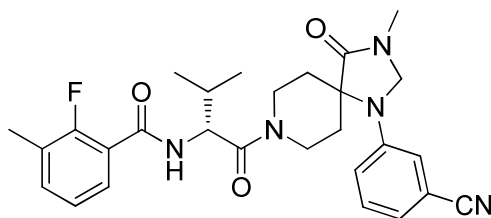
LCMS (ESI): $m/z = 506.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.03\text{-}1.19$ (m, 6H), $1.7\text{-}1.82$ (m, 2H), $2.20\text{-}2.40$ (m, 4H), $2.69\text{-}2.69\text{-}2.73$ (m, 2H), $2.81\text{-}2.85$ (m, 2H), 3.04 (s, 3H), $3.50\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.98\text{-}4.03$ (m, 1H), $4.36\text{-}4.39$ (m, 1H), $4.54\text{-}4.59$ (m, 1H), $4.79\text{-}4.85$ (m, 2H), $4.94\text{-}4.99$ (m, 2H), $6.25\text{-}6.78$ (m, 2H), $7.14\text{-}7.29$ (m, 3H), $7.45\text{-}7.55$ (m, 2H).

Los siguientes 12 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 180:

(*R*)-N-(1-(1-(3-Cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-3-metilbenzamida



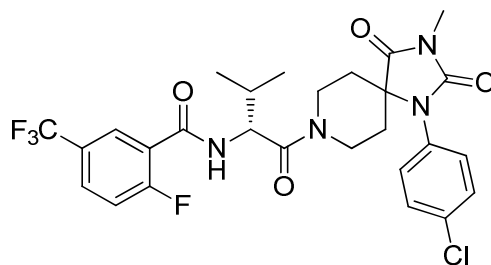
9,2 mg, rendimiento del 8%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 488.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.18\text{-}1.03$ (m, 6H), $1.80\text{-}1.65$ (m, 2H), $2.20\text{-}2.15$ (m, 1H), 2.44 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), $2.60\text{-}2.55$ (m, 1H), $2.80\text{-}2.78$ (m, 1H), 3.08 (s, 3H), $3.63\text{-}3.50$ (m, 2H), $4.20\text{-}4.04$ (m, 2H), $4.74\text{-}4.62$ (m, 2H), $5.18\text{-}5.03$ (m, 1H), $7.15\text{-}6.60$ (m, 4H), $7.44\text{-}7.30$ (m, 2H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 181:

(*R*)-N-(1-(1-(4-Clorofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



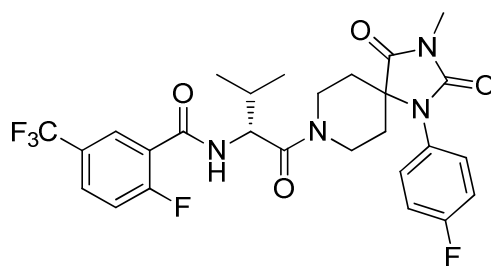
45,1 mg, 47% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 538.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.81$ -1.02 (m, 6H), 1.65-2.21 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 7.22-7.54 (m, 5H), 7.88-8.01 (m, 2H), 8.48-8.49 (m, 1H).

Ejemplo 182:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



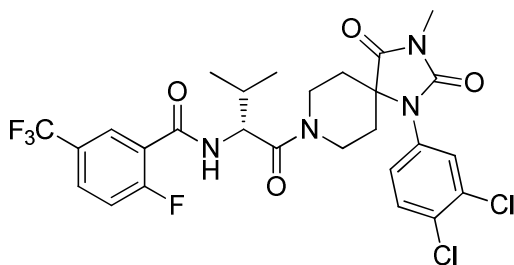
47,9 mg, 44% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 567.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80$ -1.02 (m, 6H), 1.65-2.00 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.41-4.53 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 2H), 7.87-8.01 (m, 2H).

Ejemplo 183:

(R)-N-(1-(1-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



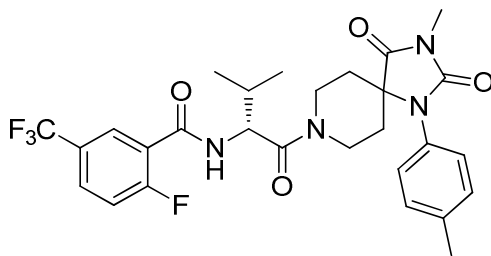
29,5 mg, 27% de rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 617.1 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.83\text{-}1.02$ (m, 6H), $1.65\text{-}1.86$ (m, 1H), $1.94\text{-}2.22$ (m, 4H), 3.08 (s, 3H), $3.32\text{-}3.51$ (m, 1H), $3.91\text{-}3.97$ (m, 1H), $4.21\text{-}4.31$ (m, 1H), $4.43\text{-}4.55$ (m, 1H), $4.82\text{-}4.87$ (m, 1H), $7.19\text{-}7.27$ (m, 1H), $7.38\text{-}7.50$ (m, 1H), $7.59\text{-}7.68$ (m, 2H), $7.87\text{-}8.02$ (m, 2H), $8.47\text{-}8.54$ (m, 1H).

Ejemplo 184:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il))-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



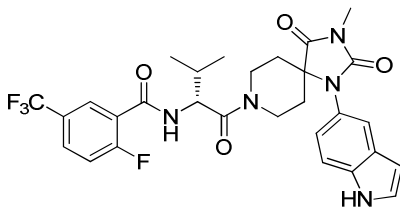
34 mg, 35% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 563.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.78\text{-}0.99$ (m, 6H), $1.65\text{-}2.18$ (m, 5H), $2.30\text{-}2.41$ (m, 3H), 3.08 (s, 3H), $3.44\text{-}3.52$ (m, 1H), $3.90\text{-}3.99$ (m, 1H), $4.16\text{-}4.50$ (m, 2H), $4.84\text{-}4.88$ (m, 1H), $7.08\text{-}7.46$ (m, 5H), $7.88\text{-}8.02$ (m, 2H), $8.43\text{-}8.52$ (m, 1H).

Ejemplo 185:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



6 mg, 15% de rendimiento, sólido blanco.

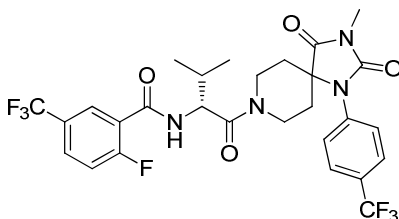
LCMS (ESI): $m/z = 588.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.77\text{-}0.83$ (m, 2H), $0.89\text{-}0.95$ (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), $1.83\text{-}1.98$ (m, 3H), $2.07\text{-}2.12$ (m, 2H), 3.17 (s, 3H), $3.49\text{-}3.55$ (m, 1H), $3.97\text{-}4.01$ (m, 1H), $4.46\text{-}4.61$ (m, 1.5H), $4.99\text{-}5.02$ (m, 1H), 5.37 (s, 0.5H), $6.55\text{-}6.61$ (m, 1H), $6.90\text{-}6.97$

(m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.32-8.39 (m, 1H).

Ejemplo 186:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



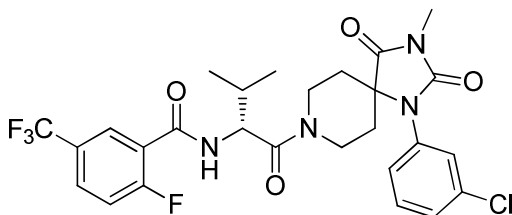
172 mg, 52% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 617.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.87$ -1.05 (m, 6H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 7.24-7.43 (m, 4H), 7.67-7.78 (m, 3H), 8.27-8.36 (m, 1H).

Ejemplo 187:

(R)-N-(1-(1-(3-Clorofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



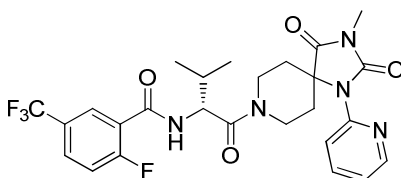
120 mg, 79% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 583.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.87$ -1.05 (m, 6H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 4.98-5.01 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 1H).

Ejemplo 188:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-2-il)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



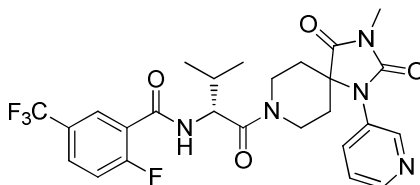
98 mg, 71% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 550.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.00-1.16 (m, 6H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 1H), 3.07-3.24 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.98-4.14 (m, 2H), 4.62-4.71 (m, 1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.68-7.81 (m, 2H), 7.98-8.26 (m, 2H), 8.35-8.39 (m, 1H).

Ejemplo 189:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-3-il)-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



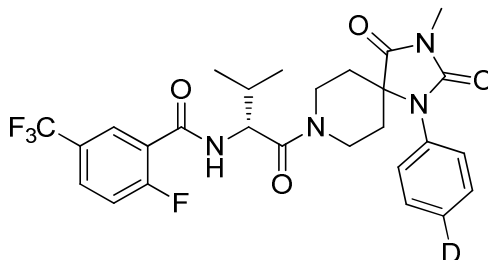
150 mg, 49% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 550.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88-1.06 (m, 6H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.99-2.23 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 4.00-4.15 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.86-5.05 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 1H), 8.13-8.35 (m, 1H), 8.70-8.77 (m, 1H), 9.31 (s, 1H).

Ejemplo 190:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-deuterio-fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



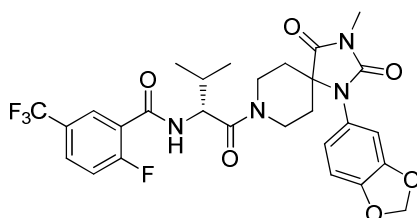
25 mg, 47% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 550.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.75-1.03 (m, 6H), 1.66-2.21 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.15-4.32 (m, 1H), 4.37-4.54 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 7.22-7.32 (m 2H), 7.37-7.53 (m 3H), 7.84-8.03 (m 2H).

Ejemplo 191:

(R)-N-(1-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



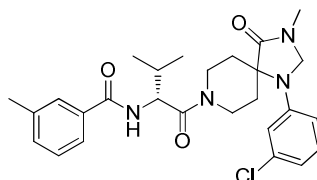
102,6 mg, 35% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 593.1$ $[M+H]^+$.

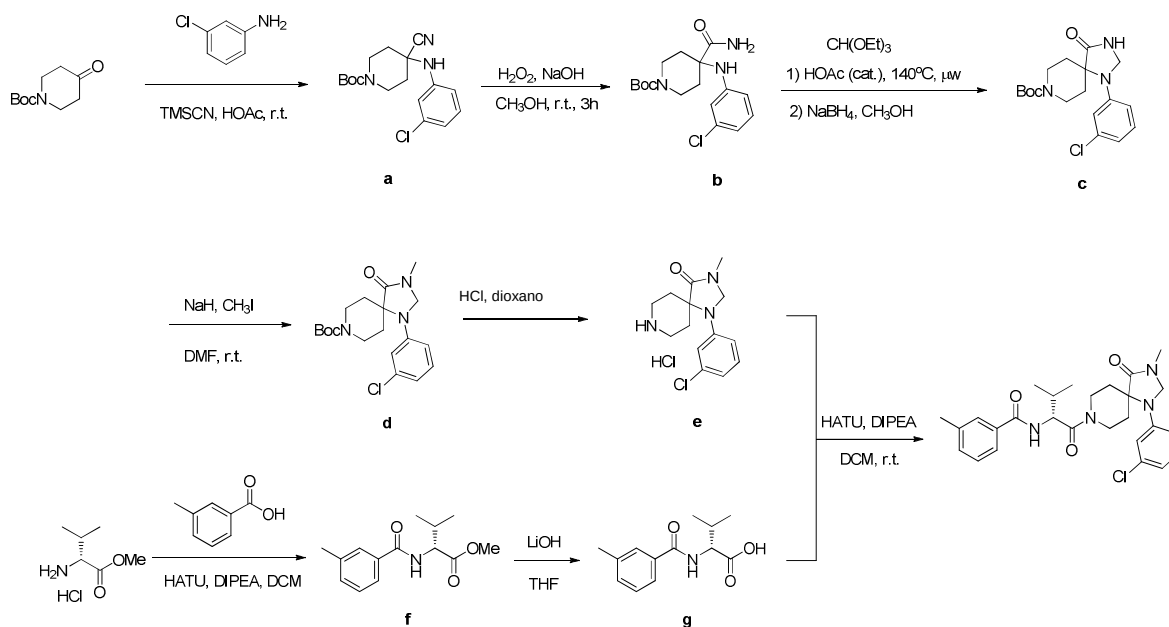
^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.92$ - 1.11 (m, 6H), 1.70 - 1.78 (m, 2H), 2.07 - 2.11 (m, 3H), 3.03 - 3.12 (m, 5H), 4.13 - 4.17 (m, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.04 - 6.10 (m, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 3H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 2H), 8.34 (d, 1H).

Ejemplo 192:

(R)-N-(1-(1-(3-Clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida

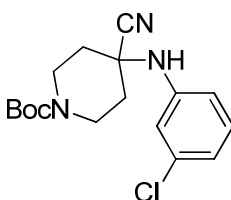


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-4-(3-clorofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato

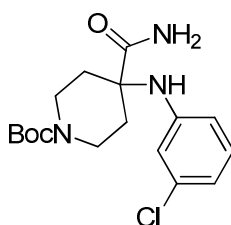


A una solución de 3-cloroanilina (2,0 g, 0,015 mol) en ácido acético (20 mL) se añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (3,4 g, 0,016 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (1,86 g, 0,017 mol). La solución se agitó durante la noche. Cloruro de amonio acuoso saturado se añadió (50 mL). La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-(3-clorofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (5,0 g, 100%).

LCMS (ESI): m/z = 336.1, 338.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.41 (s, 9H), 1.64-1.85 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 3.15-3.17 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.72-6.94 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 1H).

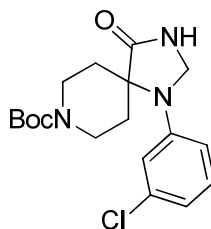
***tert*-Butil-4-carbamoil-4-(3-clorofenilamino)piperidina-1-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-(3-clorofenilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,97 mmol) en metanol (16 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (10 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (7 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se filtró. El sólido blanco se lavó con agua (3 x 10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-carbamoil-4-(3-clorofenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (1,0 g, en bruto), que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): m/z = 354.1, 356.1 $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(3-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-carbamoil-4-(3-clorofenilamino)piperidina-1-carboxilato (450 mg, 1,2 mmol) en ortoformiato de trietilo (4 mL) se añadió ácido acético (2 gotas, cat.). La mezcla se calentó a 140°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,6 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (15 mL). Se recogió la capa orgánica

y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 200:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(3-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (120 mg, 25%).

LCMS (ESI): m/z = 366.1, 368.1 $[M+H]^+$.

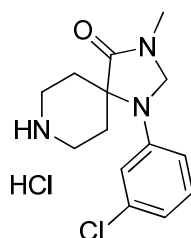
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 9H), 1.61-1.76 (m, 2H), 2.47-2.66 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.99-4.16 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.57-6.72 (m, 2H), 6.77-6.87 (m, 1H), 7.06-7.21 (m, 1H).

***terc*-Butil-1-(3-clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

A una solución de *terc*-butil-1-(3-clorofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (120 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió hidruro de sodio (41 mg, 60% en aceite, 1,02 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (233 mg, 1,64 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(3-clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite amarillo (120 mg, 96%).

LCMS (ESI): m/z = 380.1, 382.1 $[M+H]^+$.

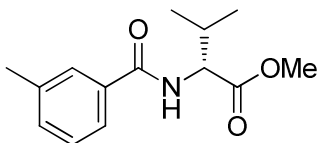
Clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona



Una solución de *terc*-butil-1-(3-clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (120 mg, 0,13 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona en forma de un sólido blanco (80 mg, 80 %).

LCMS (ESI): m/z = 280.1, 282.1 $[M+H]^+$.

(R)-Metil-3-metil-2-(3-metilbenzamido)butanoato

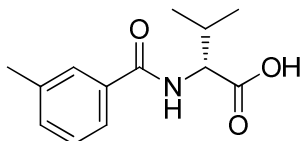


A una suspensión de clorhidrato de (*R*)-metil-2-amino-3-metilbutanoato (2,9 g, 17 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,6 g, 40 mmol). Se añadió a la mezcla resultante gota a gota una solución de cloruro de 3-metilbenzoílo (3,2 g, 20,6 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:10 para proporcionar (*R*)-metil-3-metil-2-(3-metilbenzamido)butanoato como un aceite amarillo (3,3 g, 78%).

LCMS (ESI): m/z = 250.1 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.19-2.36 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.59-4.83 (m, 1H), 6.55-6.66 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H).

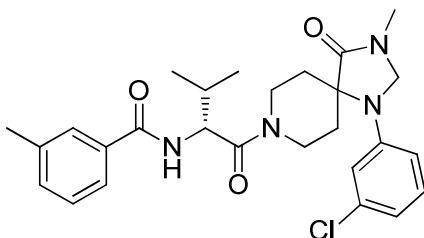
Ácido (*R*)-3-Metil-2-(3-metilbenzamido)butanoico



A una solución de (*R*)-metil-3-metil-2-(3-metilbenzamido)butanoato (1,5 g, 6 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (8 mL, 2,0 M, 0,016 mol). Antes de su enfriamiento con agua-hielo (20 mL), la reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la solución se ajustó a 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (30 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-3-Metil-2-(3-metilbenzamido)butanoico en forma de un aceite espeso (1,1 g, 77%).

LCMS (ESI): m/z = 236.1 $[M+H]^+$.

(*R*)-N-(1-(1-(3-Clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



A una mezcla de clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (45 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-3-metil-2-(3-

metilbenzamido)butanoico (37 mg, 0,16 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (81 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (46 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(1-(3-clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida como un sólido blanco (2,1 mg, 3%).

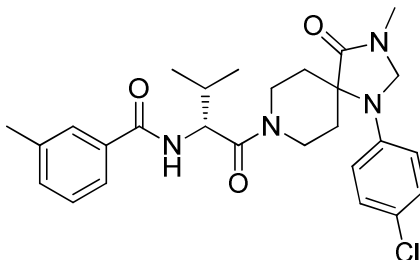
LCMS (ESI): m/z = 497.0, 499.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.97-1.15 (m, 6H), 1.64-2.22 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.49-2.75 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.58-4.73 (m, 3H), 5.25-5.50 (m, 1H), 6.92-7.15 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.49-7.70 (m, 2H).

Los siguientes 16 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 193:

(*R*)-*N*-(1-(1-(4-Clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



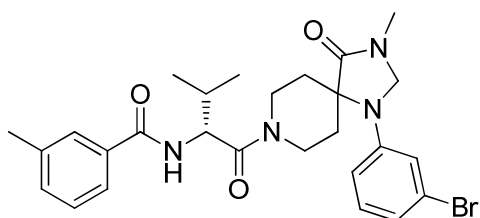
8,7 mg, rendimiento: 16%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 496 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.89-1.22 (m, 6H), 1.61-1.88 (m, 2H), 2.01-2.27 (m, 1H), 2.30-2.77 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 3.43-3.71 (m, 1H), 3.96-4.23 (m, 2H), 4.50-4.83 (m, 3H), 4.97-5.22 (m, 1H), 6.50-6.76 (m, 2H), 6.91-7.12 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.58-7.72 (m, 2H).

Ejemplo 194:

(*R*)-*N*-(1-(1-(3-Bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



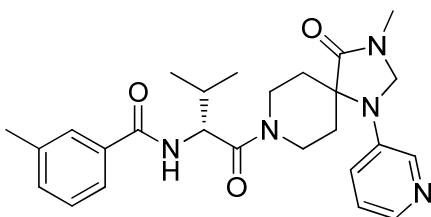
3,0 mg, rendimiento: 5%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 542.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99\text{-}1.16$ (m, 6H), $1.63\text{-}1.88$ (m, 2H), $2.15\text{-}2.22$ (m, 1H), 2.44 (s, 3H), $2.48\text{-}2.82$ (m, 2H), 3.05 (s, 3H), $3.55\text{-}3.60$ (m, 1H), $3.89\text{-}4.24$ (m, 2H), $4.60\text{-}4.71$ (m, 3H), $5.00\text{-}5.25$ (m, 1H), $6.58\text{-}6.75$ (m, 1H), $6.80\text{-}6.96$ (m, 1H), $6.96\text{-}7.20$ (m, 2H), $7.36\text{-}7.44$ (m, 2H), $7.54\text{-}7.77$ (m, 2H).

Ejemplo 195:

(R)-3-Metil-N-(3-metil-1-(3-metil-4-oxo-1-(piridin-3-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



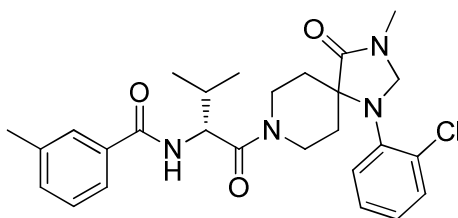
6,6 mg, rendimiento: 14%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08\text{-}1.13$ (m, 6H), $1.66\text{-}2.00$ (m, 2H), $2.14\text{-}2.24$ (m, 1H), $2.43\text{-}2.50$ (m, 4H), $2.90\text{-}3.05$ (m, 1H), 3.10 (s, 3H), $3.53\text{-}3.64$ (m, 1H), $4.03\text{-}4.36$ (m, 2H), $4.56\text{-}4.98$ (m, 4H), $7.07\text{-}7.11$ (m, 1H), $7.32\text{-}7.44$ (m, 3H), $7.60\text{-}7.65$ (m, 2H), $7.96\text{-}8.04$ (m, 2H), $8.30\text{-}8.40$ (m, 1H).

Ejemplo 196:

(R)-N-(1-(1-(2-Clorofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



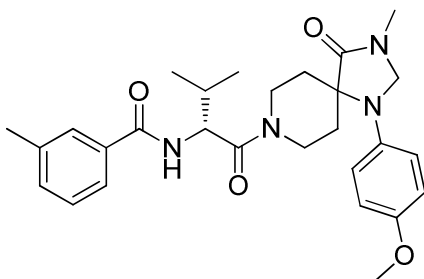
20,0 mg, rendimiento: 23%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 497.2, 499.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.78\text{--}1.08$ (m, 6H), $1.49\text{--}2.31$ (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), $3.46\text{--}4.23$ (m, 4H), $4.62\text{--}4.77$ (m, 2H), $4.79\text{--}4.87$ (m, 1H), $7.13\text{--}7.72$ (m, 8H).

Ejemplo 197:

(R)-N-(1-(1-(4-Metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



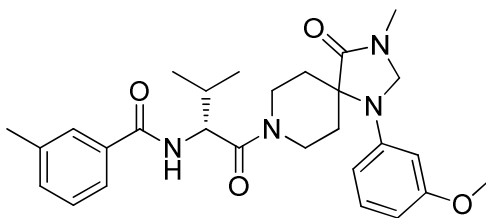
23,0 mg, rendimiento: 29%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 493.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.89\text{--}1.04$ (m, 6H), $1.65\text{--}2.09$ (m, 3H), $2.13\text{--}2.31$ (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), $3.45\text{--}3.61$ (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), $3.87\text{--}4.44$ (m, 3H), $4.69\text{--}4.71$ (m, 2H), $4.91\text{--}5.04$ (m, 1H), $6.64\text{--}6.69$ (m, 1H), $6.80\text{--}7.06$ (m, 3H), $7.32\text{--}7.46$ (m, 2H), $7.67\text{--}7.88$ (m, 2H).

Ejemplo 198:

(R)-N-(1-(1-(3-Metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



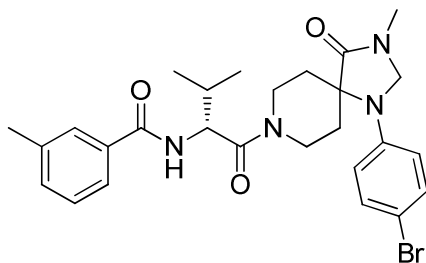
13,0 mg, rendimiento: 17%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 493.2 [M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.93\text{--}1.16$ (m, 6H), $1.61\text{--}2.01$ (m, 2H), $1.97\text{--}2.20$ (m, 1H), 2.24 (s, 3H), $2.48\text{--}2.80$ (m, 2H), 3.02 (s, 3H), $3.47\text{--}3.57$ (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), $3.84\text{--}4.60$ (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), $6.21\text{--}6.53$ (m, 3H), $6.88\text{--}7.13$ (m, 1H), 7.38 (m, 2H), $7.58\text{--}7.74$ (m, 2H).

Ejemplo 199:

(R)-N-(1-(1-(4-Bromofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-3-metilbenzamida



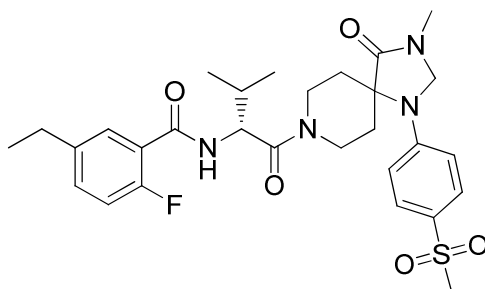
3,2 mg, rendimiento: 4%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 542.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01\text{-}1.14$ (m, 6H), $1.66\text{-}1.78$ (m, 2H), $2.32\text{-}2.33$ (m, 1H), $2.54\text{-}2.63$ (m, 4H), $2.72\text{-}2.75$ (m, 1H), 3.01 (s, 3H), $3.48\text{-}4.52$ (m, 4H), $4.71\text{-}4.73$ (m, 2H), $4.92\text{-}4.95$ (m, 1H), $6.57\text{-}6.74$ (m, 2H), $7.00\text{-}7.03$ (m, 2H), $7.33\text{-}7.46$ (m, 2H), $7.69\text{-}7.73$ (m, 2H).

Ejemplo 200:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



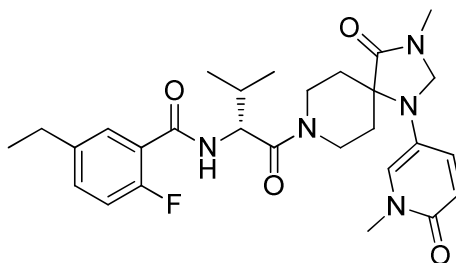
19,2 mg, rendimiento: 17%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02\text{-}1.12$ (m, 9H), $1.69\text{-}1.70$ (m, 1H), $1.80\text{-}1.89$ (m, 1H), $2.65\text{-}2.70$ (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), $3.53\text{-}3.60$ (m, 1H), $4.08\text{-}4.18$ (m, 2H), 4.68 (m, 1H), $4.78\text{-}4.89$ (m, 2H), $5.01\text{-}5.21$ (m, 1H), $6.74\text{-}7.92$ (m, 8H).

Ejemplo 201:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



20,0 mg, rendimiento: 34%, sólido blanco.

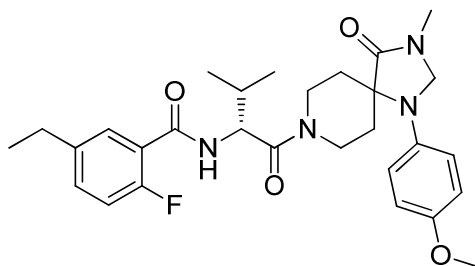
LCMS (ESI): $m/z = 526.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.84\text{-}1.10$ (m, 6H), $1.18\text{-}1.32$ (m, 3H), $1.54\text{-}1.75$ (m, 1H), $1.77\text{-}2.01$ (m, 3H), $2.13\text{-}2.22$ (m, 1H), $2.62\text{-}2.77$ (m, 2H), 3.09 (s, 3H), $3.48\text{-}3.57$ (m, 3H),

3.56-3.62 (m, 1H), 3.90-4.07 (m, 1H), 4.15-4.59 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.47-7.70 (m, 3H).

Ejemplo 202:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(1-(1-(4-metoxifenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



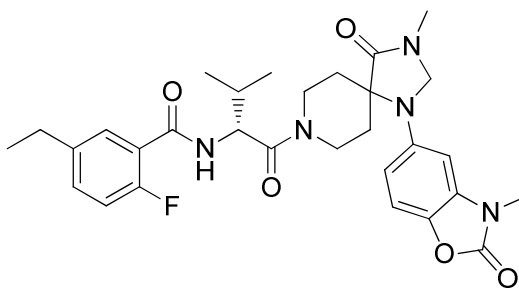
65,3 mg, rendimiento: 47%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 525.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.88$ -1.13 (m, 6H), 1.18-1.36 (m, 3H), 1.71-1.92 (m, 2H), 1.93-2.38 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.62-4.76 (m, 2H), 4.94-5.01 (m, 1H), 6.72-6.88 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H).

Ejemplo 203:

(R)-5-Etil-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida



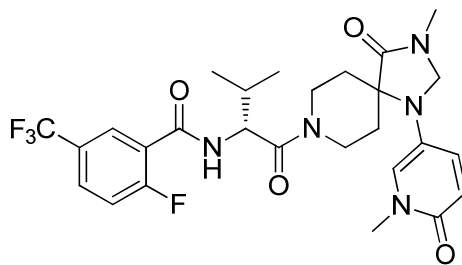
10,0 mg, rendimiento: 19%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 566.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ -1.06 (m, 6H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.11-2.37 (m, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.53-4.72 (m, 2H), 5.07-5.10 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.26-7.73 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H).

Ejemplo 204:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



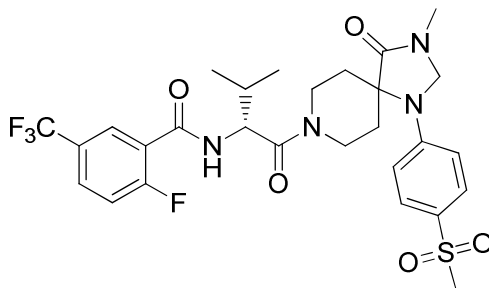
24,7 mg, rendimiento: 27%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 566.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.91\text{-}1.04$ (m, 6H), $1.62\text{-}2.18$ (m, 5H), 2.97 (s, 3H), $3.52\text{-}3.64$ (m, 4H), $3.99\text{-}4.37$ (m, 3H), $4.59\text{-}4.63$ (m, 2H), 4.87 (m, 1H), $6.48\text{-}6.58$ (m, 1H), $7.42\text{-}7.60$ (m 3H), $7.97\text{-}8.03$ (m, 2H).

Ejemplo 205:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



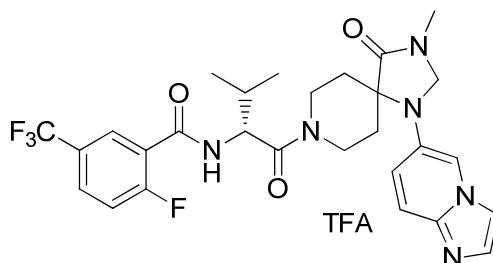
9,3 mg, rendimiento: 6%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 613.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.06\text{-}1.19$ (m, 6H), $1.74\text{-}1.95$ (m, 2H), $2.20\text{-}2.33$ (m, 1H), $2.66\text{-}2.87$ (m, 1H), $2.97\text{-}3.14$ (m, 7H), $3.50\text{-}3.61$ (m, 1H), $4.02\text{-}4.15$ (m, 1H), $4.37\text{-}4.39$ (m, 1H), $4.57\text{-}4.60$ (m, 1H), $4.83\text{-}4.85$ (m, 2H, contained in solvent signal), $4.95\text{-}5.05$ (m, 1H), $6.88\text{-}6.94$ (m, 2H), $7.45\text{-}7.52$ (m, 1H), $7.62\text{-}7.78$ (m, 2H), $7.90\text{-}8.09$ (m, 2H).

Ejemplo 206:

Sal del ácido trifluoroacético (R)-2-fluoro-N-(1-(1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



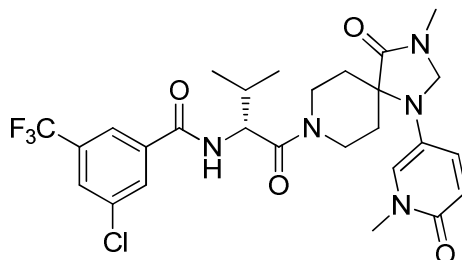
6,1 mg, rendimiento: 7%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 575.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.08-1.14 (m, 6H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.61-4.63 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.72-7.88 (m, 4H), 8.07-8.09 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.74-8.75 (m, 1H).

Ejemplo 207:

(R)-3-Cloro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



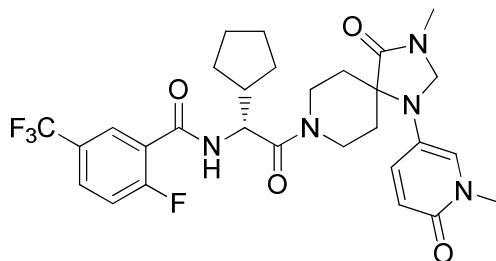
59,2 mg, rendimiento: 40%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88-1.06 (m, 6H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 3H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.99-4.35 (m, 3H), 4.59-4.63 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H).

Ejemplo 208:

(R)-N-(1-Ciclopentil-2-(3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-2-oxoetil)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

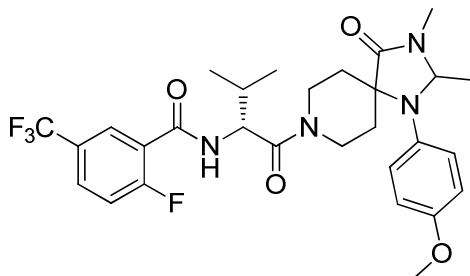
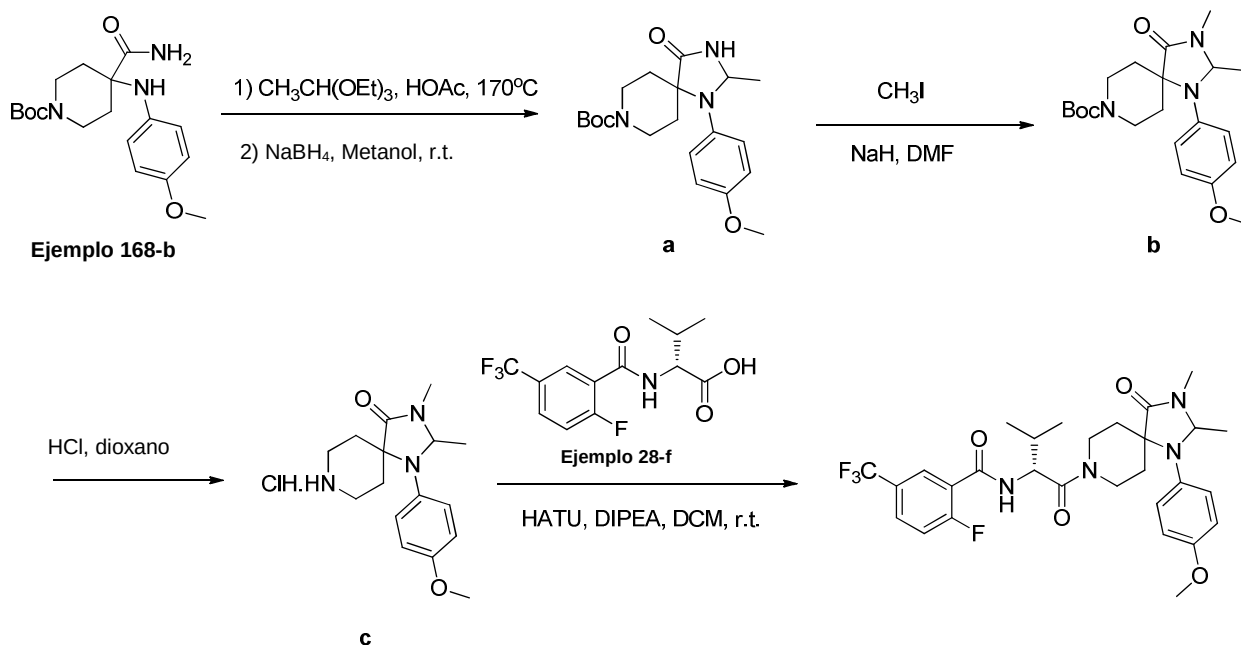


53,3 mg, rendimiento: 31%, sólido blanco.

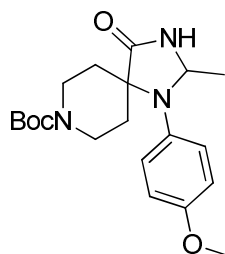
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.31-1.72 (m, 8H), 1.85-1.91 (m, 4H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 2H), 4.92-4.95 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 2H).

Ejemplo 209:

2-Fluoro-N-((2*R*)-1-(1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

**Esquema representativo:****Procedimiento general representativo:**

***tert*-Butil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo**



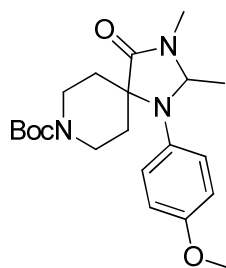
A una solución de *tert*-butil-4-carbamoil-4-(4-metoxifenilamino)piperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el ejemplo 168-b) (300 mg, 0,85 mmol) en ortoacetato de trietilo (5 mL) se añadió ácido acético (1 gota, cat.). La mezcla resultante se calentó a 170°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución resultante se le añadió

borohidruro de sodio (50 mg, 0,069 mol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo como un sólido blanco (120 mg, 38%).

LCMS (ESI): $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.59-1.85 (m, 4H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 6H), 5.00-5.19 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H).

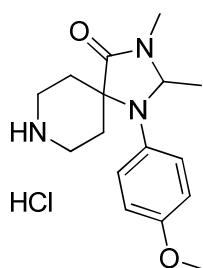
***terc*-Butil-1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo**



A una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (120 mg, 0,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (20 mg, 60% en aceite, 0,52 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (282 mg, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo como un sólido blanco (80 mg, 66%).

LCMS (ESI): $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$.

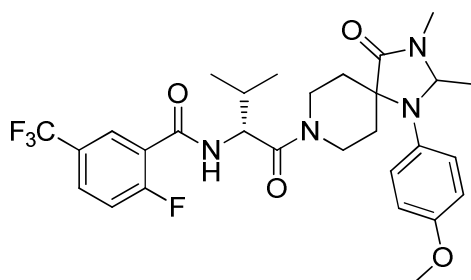
Clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-4-ona



Una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (80 mg, 0,2 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-4-ona en forma de un sólido blanco (60 mg, 90%) .

LCMS (ESI): $m/z = 290.2$ $[M+H]^+$.

2-Fluoro-N-((2*R*)-1-(1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



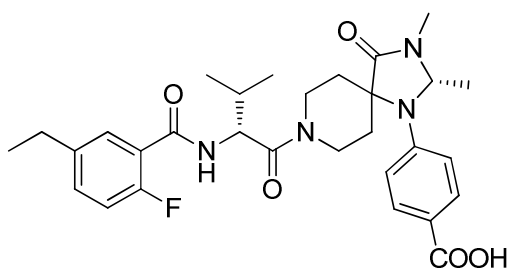
A una mezcla de clorhidrato de 1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-4-ona (60 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (60 mg, 0,19 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (120 mg, 0,31 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (270 mg, 2,0 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para dar 2-fluoro-N-((2*R*)-1-(1-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida (6,5 mg, 5,9%).

LCMS (ESI): $m/z = 579.2$ $[M+H]^+$.

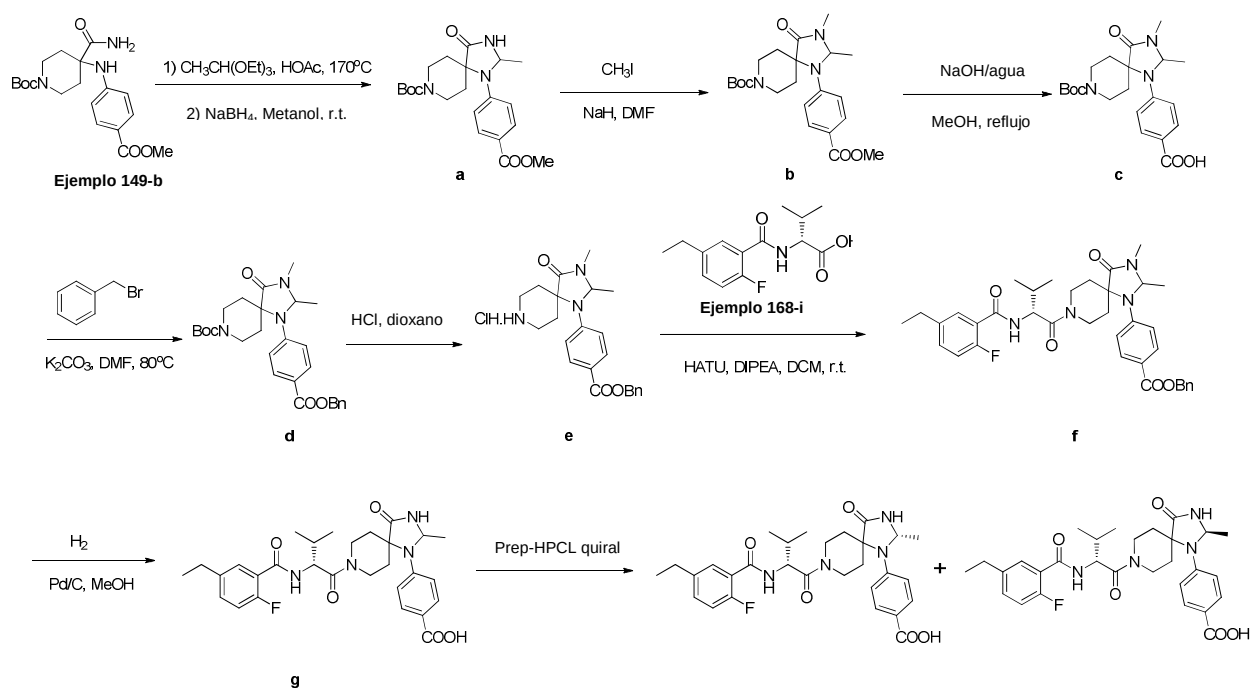
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.72\text{--}1.01$ (m, 6H), $1.18\text{--}1.22$ (m, 3H), $1.31\text{--}1.52$ (m, 1H), $1.78\text{--}2.22$ (m, 4H), 2.93 (s, 3H), $3.68\text{--}3.73$ (m, 3H), $3.81\text{--}3.82$ (m, 1H), $3.97\text{--}4.38$ (m, 2H), $4.79\text{--}4.93$ (m, 2H), $5.07\text{--}5.12$ (m, 1H), $6.76\text{--}8.45$ (m, 8H).

Ejemplo 210:

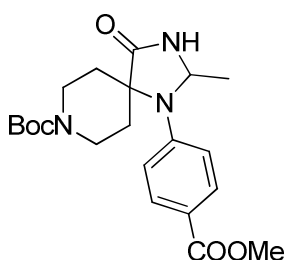
Ácido 4-((R)-8-((R)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico



Esquema representativo:



terc-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

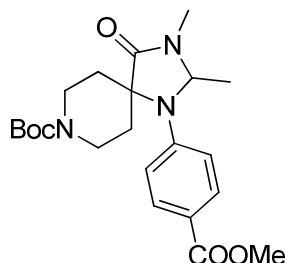


A una solución de *terc*-butil-4-carbamoil-4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el ejemplo 149-b) (500 mg, 0,00136 mmol) en ortoacetato de trietilo (5 mL) se le añadió ácido acético (1 gota, cat.). La mezcla resultante se calentó a 170°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (100 mg, 0,0026 mol) a 0°C . La mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (223 mg, 41%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.2$ $[M+H]^+$

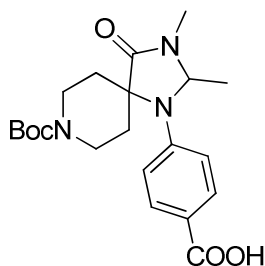
***terc*-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butilo-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (500 mg, 1,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (52 mg, 60% en aceite, 1,46 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (0,55 g, 3,87 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (432 mg, 83%).

LCMS (ESI): $m/z = 418.2$ $[M+H]^+$.

Ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico

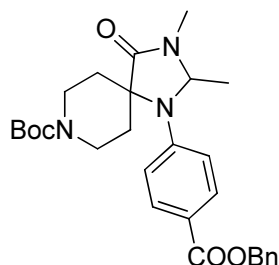


A una solución de *terc*-butilo-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (430 mg, 1,02 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (15 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 1 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (10 mL) y después se secó a presión reducida.

para proporcionar ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (370 mg, 89%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.1$ $[M+H]^+$.

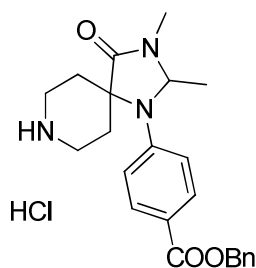
***tert*-Butil-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (370 mg, 0,91 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (490 mg, 3,5 mmol) y bromuro de bencilo (320 mg, 1,7 mmol). Antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la mezcla se calentó durante 2 horas a 50°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (391 mg, 89%).

LCMS (ESI): $m/z = 494.2$ $[M+H]^+$.

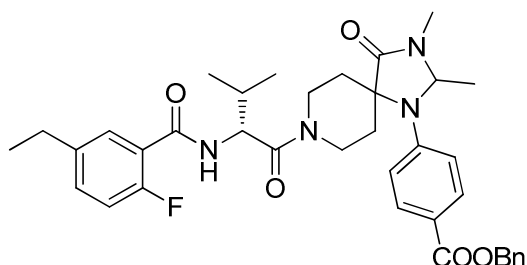
Clorhidrato de bencil 4-(2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



Una solución de *tert*-butilo-1-(4-(benciloxycarbonil)fenil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (391 mg, 0,79 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de bencil 4-(2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (312 mg, 92%).

LCMS (ESI): $m/z = 394.2$ $[M+H]^+$.

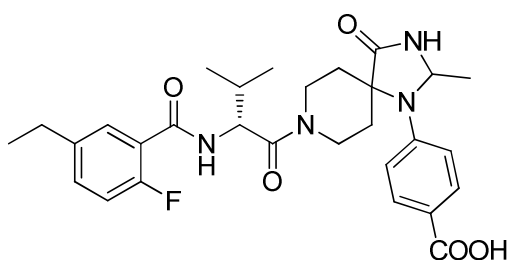
Bencil-4-(8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



A una mezcla de clorhidrato de bencil-4-(2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (312 mg, 0,73 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 168-i) (195 mg, 0,73 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (277 mg, 1,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (230 mg, 1,78 mmol). La resultante mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar Bencil-4-(8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un aceite espeso (251 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 644.2$ $[M+H]^+$.

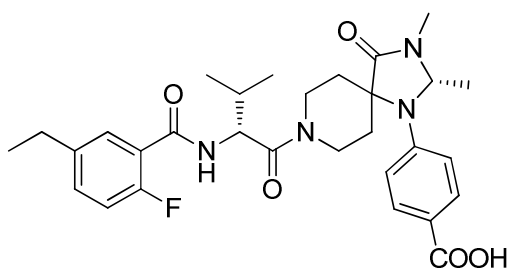
Ácido (4-(8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de bencil-4-(8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (251 mg, en bruto) en metanol (15 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (50 mg, 50% mojado con agua). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 20% al 60%) para proporcionar ácido (4-(8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (126 mg, 32% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 553.1$ $[M+H]^+$.

Ácido 4-((*R*)-8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico



El ácido 4-((*R*)-8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico (126 mg) se separó por prep-HPLC quiral (columna: CHIRALPAK* (Daicel) IA (250 mm × 20 mm, 5 μm). Fase móvil = hexano:etanol (0,2% EDA -0,2% FA) = 1:1, velocidad de flujo: 20 mL/min) para obtener como un sólido blanco (31,7 mg, 32%). La conformación se asignó tentativamente.

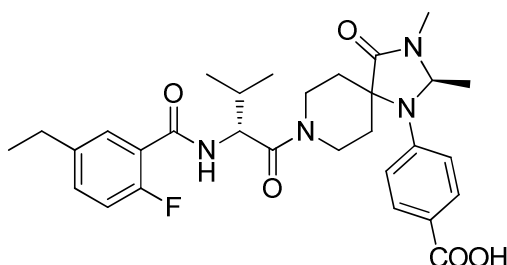
LCMS (ESI): m/z = 553.1 $[M+H]^+$.

HPLC quiral: (CHIRALPAK*IB (205 mm × 4.6 mm, 5 μm). Fase móvil = hexano:etanol (0,2% FA-0,2% DEA) = 1:1, tiempo de retención: 6,78 minutos), ee = 96,1%.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.00-1.13 (m, 6H), 1.17-1.32 (m, 4H), 1.43-1.45 (m, 3H), 1.60-1.85 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.54-4.71 (m, 1H), 5.40-5.59 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 1H), 7.58-7.77 (m, 1H), 7.82-8.01 (m, 2H).

Ejemplo 211:

Ácido 4-((*S*)-8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico



Ácido 4-((*S*)-8-((*R*)-2-(5-etil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro [4.5]decan-1-il)benzoico (126 mg) se separó por prep-HPLC quiral (columna: CHIRALPAK* (Daicel) IA (250 mm × 20 mm, 5 μm). Fase móvil = hexano: etanol (0,2% EDA -0,2% FA) = 1:1, velocidad de flujo: 20 mL/min) para obtener como un sólido blanco (31,4 mg, 31%). La conformación se asignó tentativamente.

LCMS (ESI): m/z = 553.0 $[M+H]^+$.

HPLC quiral: (CHIRALPAK*IB (205 mm × 4.6 mm, 5 μm). Fase móvil = hexano:etanol (0,2% FA-0,2% DEA) = 1:1, tiempo de retención: 10,578 minutos, ee = 97%.

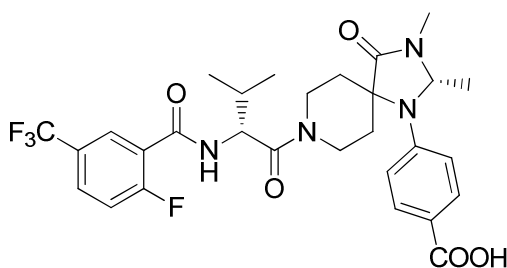
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.03-1.11 (m, 6H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.46-1.49 (m, 3H), 1.54-1.94 (m, 2H), 2.22-2.65 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.06-3.08 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 1H),

4.03-4.10 (m, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.52-4.59 (m, 1H), 5.42-5.59 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.58-7.77 (m, 1H), 7.82-8.01 (m, 2H).

Los siguientes 2 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 212:

Ácido 4-((*R*)-8-((*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8- triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



35,6 mg, rendimiento: 23%, sólido blanco.

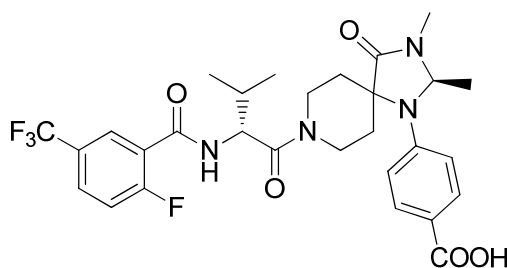
LCMS (ESI): $m/z = 593 [M+H]^+$.

HPLC quiral: (CHIRALPAK*IB (205 mm × 4.6 mm, 5 μ m). Fase móvil = hexano:etanol (0,2% FA-0,2% DEA) = 1:1, tiempo de retención: 6,31 minutos, ee = 95,1%.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.99$ -1.15 (m, 6H), 1.32-1.45 (m, 4H), 1.63-1.87 (m, 2H), 2.26-2.65 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 4.34-4.55 (m, 1H), 5.41-5.59 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 1H), 7.83-7.99 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 1H).

Ejemplo 213:

Ácido 4-((*S*)-8-((*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,3-dimetil-4-oxo-1,3,8- triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



35,7 mg, rendimiento: 24%, sólido blanco.

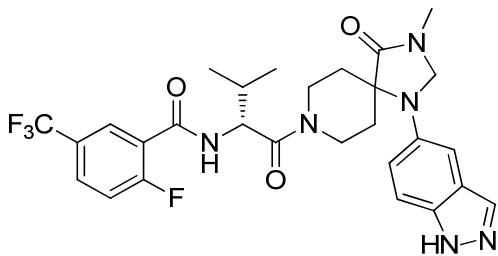
LCMS (ESI): $m/z = 593.0 [M+H]^+$.

HPLC quiral: (CHIRALPAK*IB (205 mm × 4.6 mm, 5 μ m). Fase móvil = hexano:etanol (0,2% FA-0,2% DEA) = 1:1, tiempo de retención: 12,7 minutos, ee = 97%.

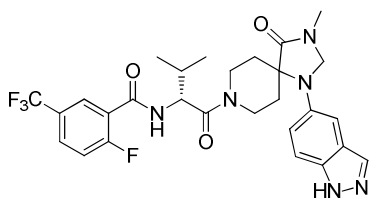
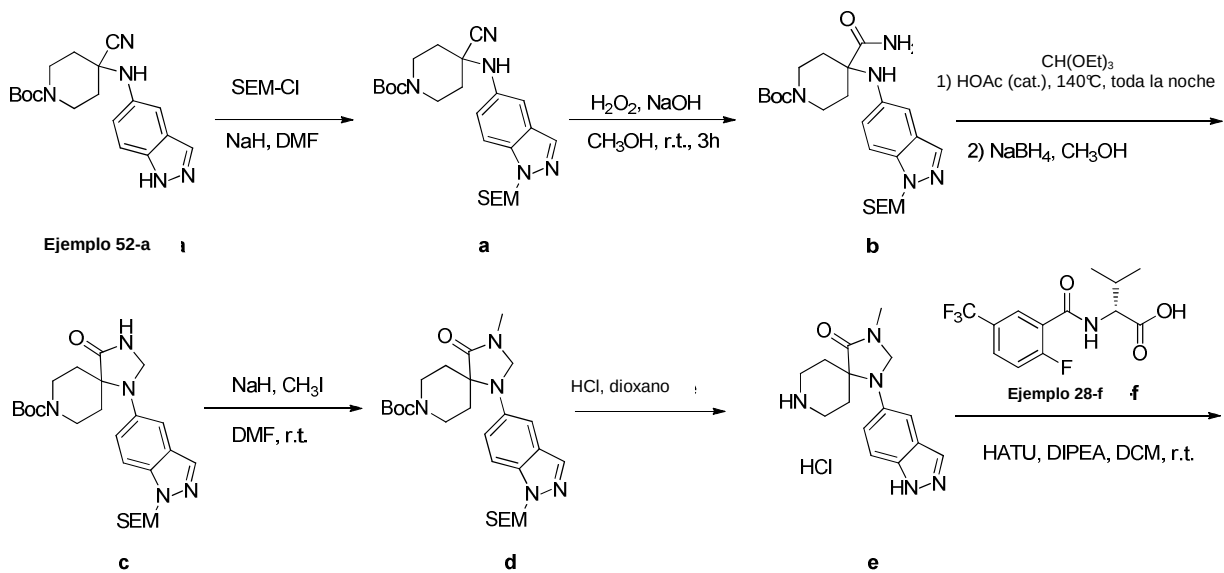
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.04$ -1.16 (m, 6H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.45-1.74 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.61-2.81 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.02-4.37 (m, 2H), 4.53-4.61 (m, 1H), 5.42-5.53 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.48-7.67 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 8.01-8.07 (m, 1H).

Ejemplo 214:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil)-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

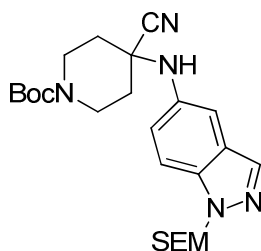


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-4-ciano-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato

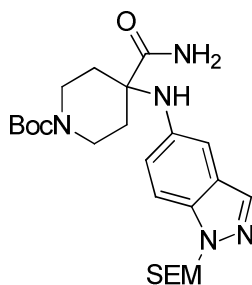


A una solución de *tert*-butil-4-(1*H*-indazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 52-a) (1,0 g, 2,92 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (0,175 g, 60% en aceite, 4,39 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos a 0°C, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,54 g, 3,22 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (280 mg, 21%).

LCMS (ESI): m/z = 472.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.01-0.02 (m, 9H), 0.8-0.87 (m, 2H), 1.44-1.45 (m, 9H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 5.59-5.70 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H).

***tert*-Butil-4-carbamoil-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato**

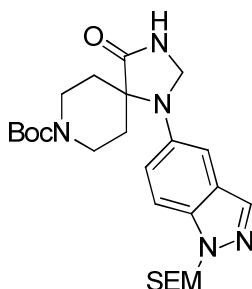


A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato (600 mg, 1,73 mmol) en metanol (5 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (6,67 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, a la solución resultante se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (5,07 mL) gota a gota. Después de agitar durante la noche, la reacción se inactivó con agua-hielo (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1

para proporcionar *tert*-butil-4-carbamoyl-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (500 mg, 80%).

LCMS (ESI): $m/z = 490.2$ $[M+H]^+$.

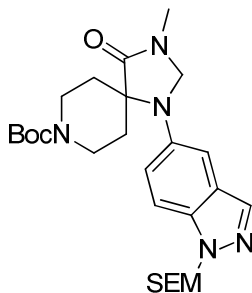
***tert*-Butil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-carbamoyl-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-ilamino)piperidina-1-carboxilato (300 mg, 0,613 mmol) en ortoformiato de trietilo (2 mL) se añadió ácido acético (1 gota, cat.). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 130°C en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). A la solución se añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,63 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *tert*-butil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (100 mg, 32%).

LCMS (ESI): $m/z = 502.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-3-metil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5] decane- 8-carboxilato**



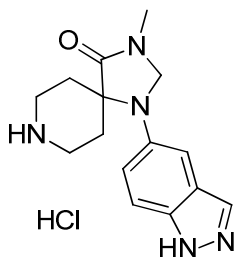
A una solución de *tert*-butil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decane- 8-carboxilato (200 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (283 mg, 2,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1

para proporcionar *tert*-butil-3-metil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano- 8-carboxilato como un sólido blanco (180 mg, 87%).

LCMS (ESI): $m/z = 516.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.01$ - 0.03 (m, 9H), 0.86 - 0.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.69 - 1.74 (m, 2H), 2.12 - 2.16 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.57 - 3.62 (m, 4H), 3.82 - 3.94 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.27 - 5.66 (m, 2H), 7.00 - 7.08 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 1H).

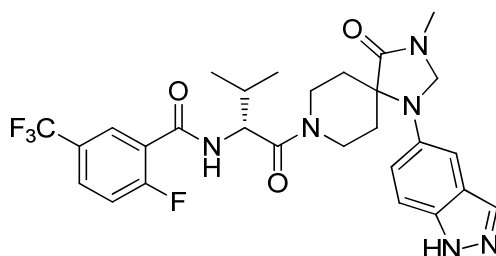
Clorhidrato de 1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona



Una solución de *tert*-butil-3-metil-4-oxo-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-5-il)-1,3,8-triazaespiro [4.5]decano-8-carboxilato (180 mg, 0,35 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona como un sólido blanco (115 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 285.2$ $[M+H]^+$.

(*R*)-*N*-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil)-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de clorhidrato de 1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (115 mg, en bruto) en diclorometano (10 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (129 mg, 0,34 mmol), 1 hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (198 mg, 0,52 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (109 mg, 0,85 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de inactivarse con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3×10 mL) y

las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (35 mg, 32%).

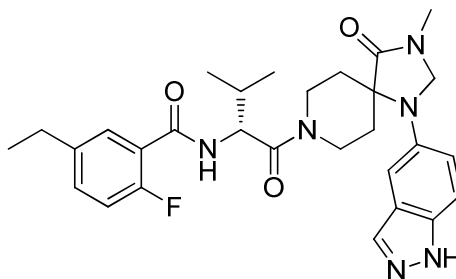
LCMS (ESI): m/z = 575.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.85-1.06 (m, 6H), 1.82-2.19 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.94-4.34 (m, 3H), 4.75-4.78 (m, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 7.17-7.53 (m, 4H), 7.80-7.93 (m, 2H), 8.01-8.21 (m, 1H).

Los siguientes 2 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 215:

(*R*)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



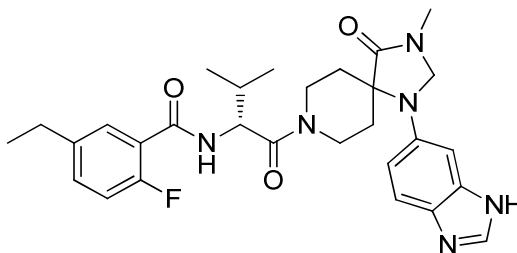
9,5 mg, rendimiento: 10%, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 535.0 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94-1.05 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 3H), 1.85-2.11 (m, 5H), 2.61-2.67 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 4.27-4.46 (m, 1H), 4.71-4.76 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.33-7.79 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 2H).

Ejemplo 216:

(*R*)-N-(1-(1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-6-il)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-etil-2-fluorobenzamida



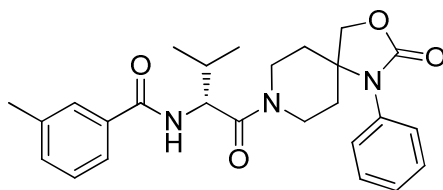
18,8 mg, rendimiento: 16%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 535.0$ $[M+H]^+$.

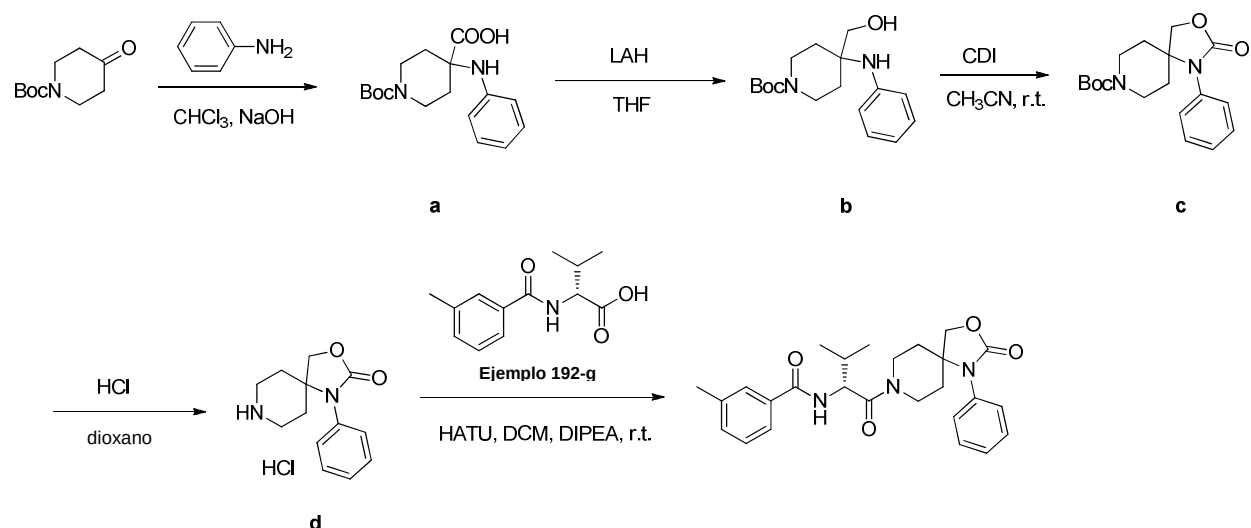
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.07$ - 1.11 (m, 6H), 1.17 - 1.22 (m, 3H), 1.79 - 1.98 (m, 2H), 2.21 - 2.31 (m, 1H), 2.44 - 2.68 (m, 3H), 2.81 - 2.89 (m, 1H), 3.06 - 3.07 (m, 3H), 3.52 - 3.65 (m, 1H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.85 - 4.87 (m, 2H) 4.93 - 4.97 (m, 1H), 7.06 - 9.22 (m, 7H).

Ejemplo 217:

(R)-3-Metil-N-(3-metil-1-oxo-1-(2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)butan-2-il)benzamida

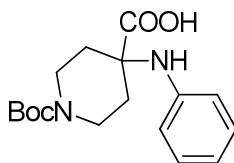


Esquema:



Procedimiento experimental:

Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenilamino)piperidina-4-carboxílico



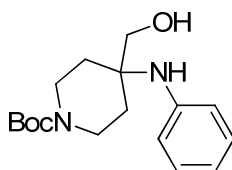
A una solución de anilina (10 g, 107 mmol) en tetrahidrofurano (800 mL) se añadió hidróxido de sodio (22 g, 537 mmol) a 0°C . Después de agitar durante 10 minutos a 0°C , a la solución resultante se le añadió *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (42 g, 55 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 20 minutos a 0°C . A la suspensión se le añadió

cloroformo (64 g, 537 mmol). La reacción se agitó durante una noche antes de inactivarse con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico acuoso 5% y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenilamino)piperidina-4-carboxílico como un sólido amarillo (18 g, 52%) .

LCMS (ESI): $m/z = 321.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 1.82-1.95 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 2H), 6.52-6.56 (m, 3H), 7.02-7.07 (m, 2H).

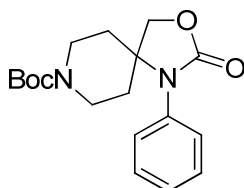
***tert*-Butil-4-(hidroximetil)-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato**



A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenilamino)piperidina-4-carboxílico (2 g, 6,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (4 mL, 2,4 M en tetrahidrofurano, 9,6 mmol). Antes de inactivarse por adición secuencial de agua-hielo (4 mL), solución 15% acuosa de hidróxido de sodio (12 mL) y agua (4 mL), la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *tert*-butil-4-(hidroximetil)-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato como un aceite amarillo (580 mg, 30%).

LCMS (ESI): $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

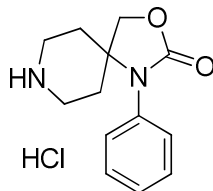


A una solución de *tert*-butil-4-(hidroximetil)-4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato (250 mg, 0,817 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió de cloruro de piridinio (118 mg, 1,01 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (265 mg, 1,63 mmol). Antes de su enfriamiento rápido mediante la adición de agua-hielo (4 mL), la reacción se agitó durante 2 horas a 70°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar el producto crudo. El producto en bruto se lavó con

éter de petróleo (3 x 5 mL) para proporcionar *tert*-butil-2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (170 mg, 62%).

LCMS (ESI): $m/z = 333.2$ $[M+H]^+$.

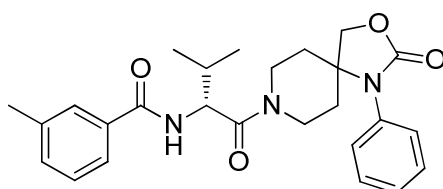
Clorhidrato de 1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona



Una solución de *tert*-butil-2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (70 mg, 0,21 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se seca. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 233.2$ $[M+H]^+$.

(*R*)-3-Metil-N-(3-metil-1-oxo-1-(2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)butan-2-il)benzamida



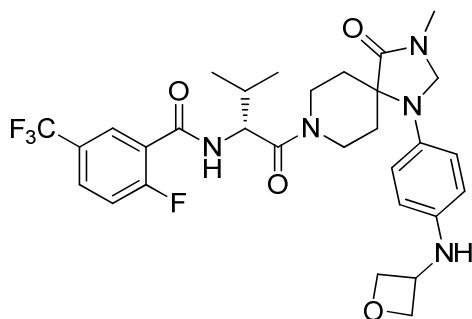
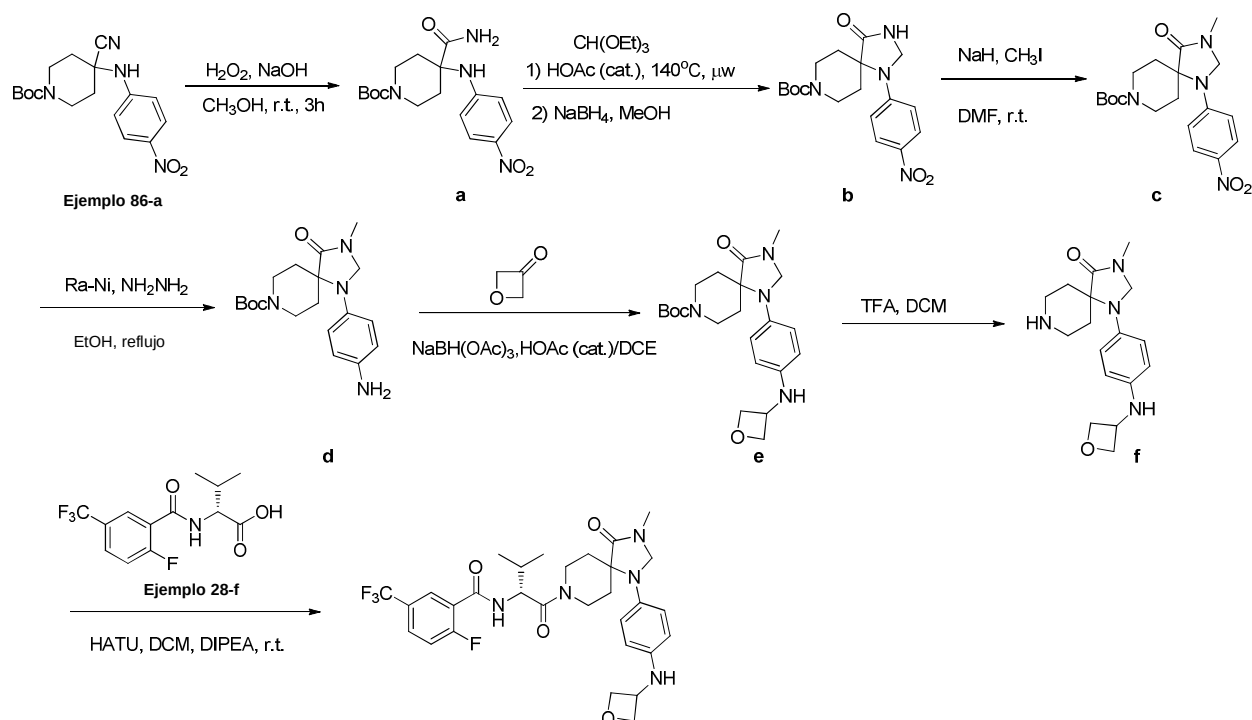
A una suspensión de clorhidrato 1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (45 mg, en bruto) y ácido (*R*)-3-metil-2-(3-metilbenzamido)butanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 192-g) (65 mg, 0,274 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (111 mg, 0,316 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (82 mg, 0,633 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-3-metil-N-(3-metil-1-oxo-1-(2-oxo-1-fenil-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)butan-2-il)benzamida como un sólido blanco (13 mg, 13% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 450.2$ $[M+H]^+$.

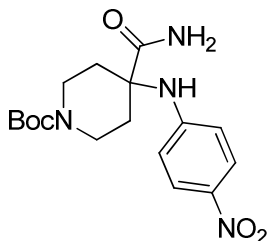
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.74\text{-}0.96$ (m, 6H), 1.11-1.28 (m, 1H), 1.46-1.86 (m, 1H), 1.89-2.30 (m, 3H), 2.37-2.42 (m, 3H), 2.68-2.90 (m, 2H), 3.15-3.31 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.59-4.91 (m, 3H), 6.99-7.68 (m, 9H).

Ejemplo 218:

(R)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

**Esquema:****Procedimiento experimental:**

***tert*-Butil-4-carbamoil-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato**

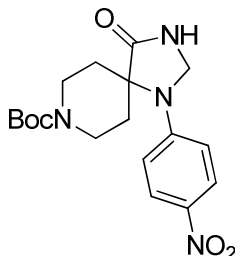


A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 86-a) (9,0 g, 0,0261 mol) en metanol (100 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (100 mL, 1,0 M). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (76 mL). Después de agitar durante la noche, se filtró la mezcla resultante. La torta del filtro se lavó con agua (3 x 100 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar

tert-butil-4-carbamoyl-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (5,2 g, 55%).

LCMS (ESI): $m/z = 365.2$ $[M+H]^+$.

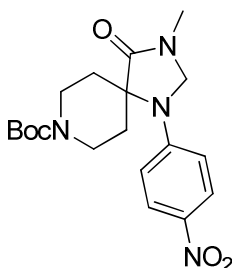
***tert*-Butil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-carbamoyl-4-(4-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato (2,0 g, 0,0055 mol) en ortoformiato de trietilo (20 mL) se añadió ácido acético (1 mL, cat.). La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (30 mL). A la solución resultante se le añadió borohidruro de sodio (0,5 g, 0,0132 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con agua (20 mL) y acetato de etilo (50 mL). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 100:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (1,2 g, 61%).

LCMS (ESI): $m/z = 377.4$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



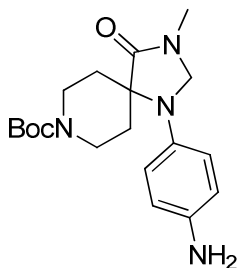
A una solución de *tert*-butil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1,2 g, 0,00319 mol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (320 mg, 60% en aceite, 0,00798 mol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (2,27 g, 0,01598 mol). La mezcla resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter

de petróleo = 1:1 para proporcionar *terc*-butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (1,0 g, 81%).

LCMS (ESI): $m/z = 391.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (s, 9H), 1.67-1.74 (m, 2H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 2H), 6.64-6.67 (m, 2H), 8.11-8.14 (m, 2H).

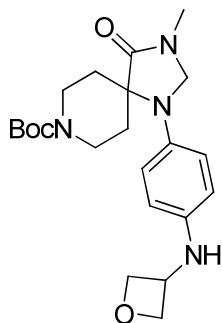
***terc*-Butil-1-(4-aminofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butil-3-metil-1-(4-nitrofenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (500 mg, 1,281 mmol) en etanol (10 mL) se añadió Raney-Ni (0,1 g, 50% en etanol). Después de calentar a 50°C, se añadió hidrazina (1,0 mL) gota a gota a la suspensión resultante. Antes de retirar el Raney-Ni por filtración, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 361.2$ $[M+H]^+$.

***terc*-Butil-3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

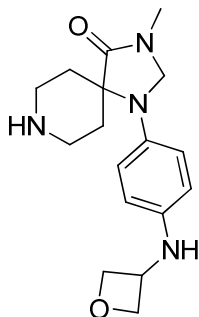


A una solución de oxetan-3-ona (99 mg, 1,39 mmol) y *terc*-butil-1-(4-aminofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (100 mg, 0,28 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se añadió ácido acético (1 gota) a temperatura ambiente. Después de dos horas, se añadió a la solución triacetoxiborohidruro de sodio (294 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 20:1

para proporcionar *tert*-butil-3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (50 mg, 42%).

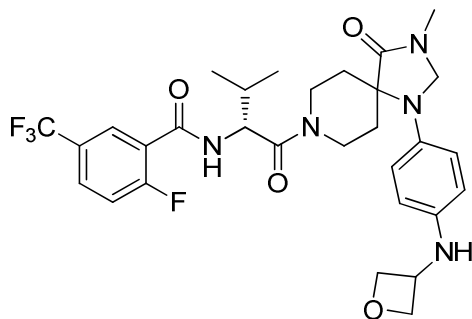
LCMS (ESI): $m/z = 416.2$ $[M+H]^+$.

3-Metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona



A una solución de *tert*-butil-3-metil-1-(4-oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (55 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió al residuo agua (5 mL). El pH de la suspensión se ajustó a 11 por adición de una solución de carbonato de sodio acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona como el producto bruto (45 mg, en bruto) que se usó directamente sin purificación adicional.

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



A una solución de 3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (45 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (44 mg, 0,14 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-

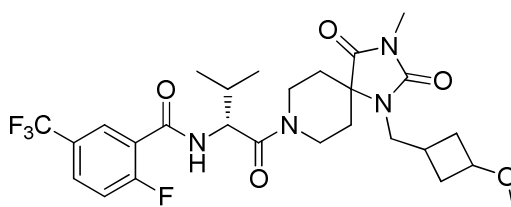
1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) (81 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (46 mg, 0,36 mmol) . La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente antes de la reacción se inactivó con agua-hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2 para dar (*R*)-2-fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-1-(4-(oxetan-3-ilamino)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (11,5 mg , 13% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 606.2$ $[M+H]^+$.

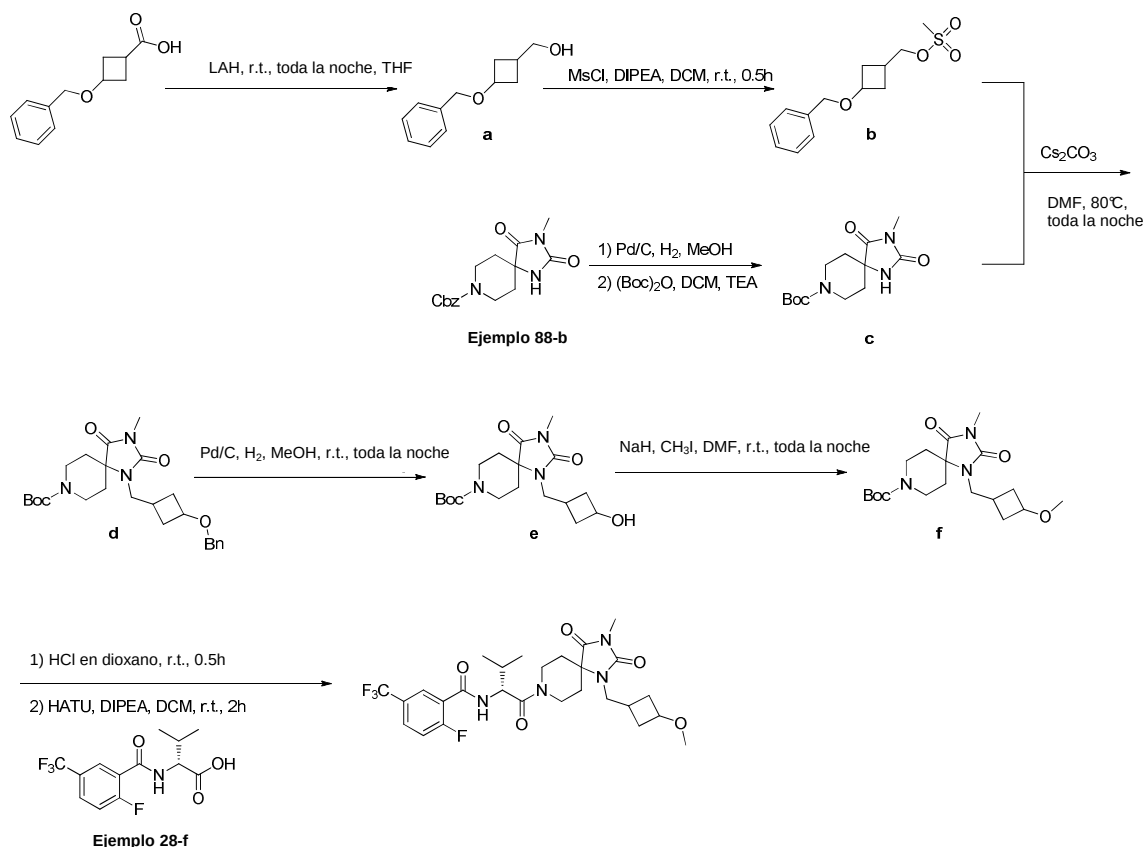
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88\text{-}1.04$ (m, 6H), $1.76\text{-}2.15$ (m, 5H), 3.01 (s, 3H), $3.55\text{-}3.60$ (m, 2H), $3.92\text{-}4.08$ (m, 2H), $4.40\text{-}4.43$ (m, 1H), $4.55\text{-}4.65$ (m, 5H), $4.94\text{-}5.09$ (m, 2H), $6.54\text{-}6.63$ (m, 2H), $6.85\text{-}6.87$ (m, 2H), $7.26\text{-}7.34$ (m, 1H), $7.51\text{-}7.60$ (m, 1H), $7.76\text{-}7.77$ (m, 1H), $8.34\text{-}8.36$ (m, 1H).

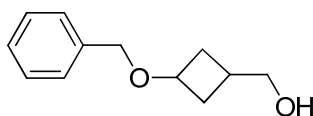
Ejemplo 219:

(*R*)-2-fluoro-N-(1-(1-((3-methoxycyclobutyl)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



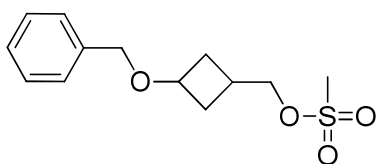
Esquema:



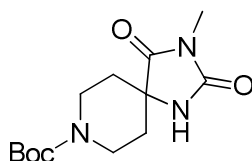
Procedimiento experimental:**(3-(Benciloxi)ciclobutil)metanol**

A una solución de ácido 3-(benciloxi)ciclobutanocarboxílico (0,5 g, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2 mL, 2,4 M en tetrahidrofurano) a 0°C, gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de inactivarla con agua (0,2 mL), se añadieron una solución 15% acuosa de hidróxido de sodio (0,6 mL) y agua (0,2 mL) secuencialmente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar (3-(benciloxi)ciclobutil)metanol como un aceite incoloro (420 mg, 90%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.68-2.48 (m, 5H), 2.62-3.57 (m, 2H), 3.88-4.17 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H).

(3-(Benciloxi)ciclobutil)metil-metanosulfonato

A una solución de (3-(benciloxi)ciclobutil)metanol (200 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (201 mg, 1,56 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (142 mg, 1,25 mmol). La reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar (3-(benciloxi)ciclobutil)metil-metanosulfonato crudo (270 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

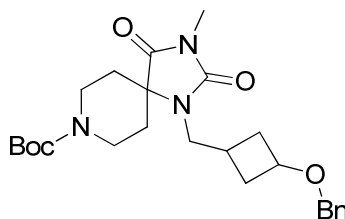
terc-Butil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

A una solución de bencil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 88-b) (1,5 g, 4,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (0,2 g). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por

filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió secuencialmente diclorometano (50 mL), trietilamina (0,56 g, 5,6 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,2 g, 5,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas antes de que la reacción se inactivara con una solución fría 5% acuosa de ácido clorhídrico (10 mL). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 (10 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (1,23 g, 92%).

LCMS (ESI): $m/z = 284.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-((3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

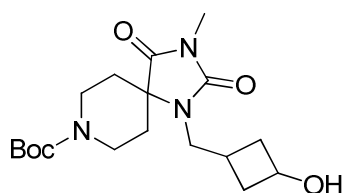


A una solución de (3-(benciloxi)ciclobutil)metil-metanosulfonato (270 mg, en bruto) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (283 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (650 mg, 2,0 mmol). Antes de su enfriamiento rápido mediante la adición de agua-hielo (20 mL), la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:5 para proporcionar *tert*-butil-1-((3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (290 mg, 63%).

LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[M+H]^+$.

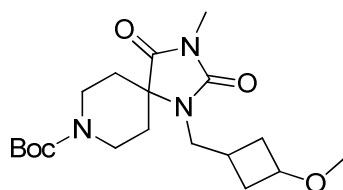
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.54-2.68 (m, 8H), 3.01 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 4.30-3.40 (m, 6H), 4.41-4.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H).

***tert*-Butil-1-((3-hidroxiciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-((3-(benciloxi)ciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (290 mg , 0,63 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 5% de paladio sobre carbono (30 mg, 50% mojado con agua). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-1-((3-hidroxiciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato crudo (220 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): $m/z = 368.2$ $[M+H]^+$.

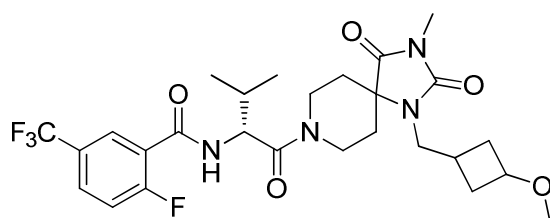
***tert*-Butil-1-((3-methoxycyclobutyl)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-((3-hidroxiciclobutil)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (220 mg, en bruto) en N,N-dimetilformamida (5 mL) de hidruro de sodio (50 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (425 mg, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *tert*-butil-1-((3-methoxycyclobutyl)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (150 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 382.2$ $[M+H]^+$.

(*R*)-2-Fluoro-N-(1-(1-((3-methoxycyclobutyl)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



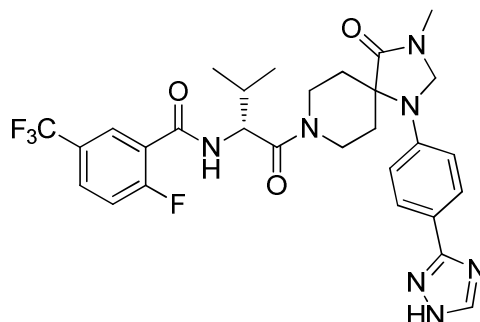
Una solución de *terc*-butil-3-metil-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano-8-carboxilato (150 mg, en bruto) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió diclorometano (5 mL), ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (121 mg, 0,39 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (224 mg, 0,59 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (127 mg, 0,98 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-2-fluoro-*N*-(1-(1-((3-methoxycyclobutyl)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (65,7 mg, 29,5% durante tres pasos).

LCMS (ESI): m/z = 571.2 $[M+H]^+$.

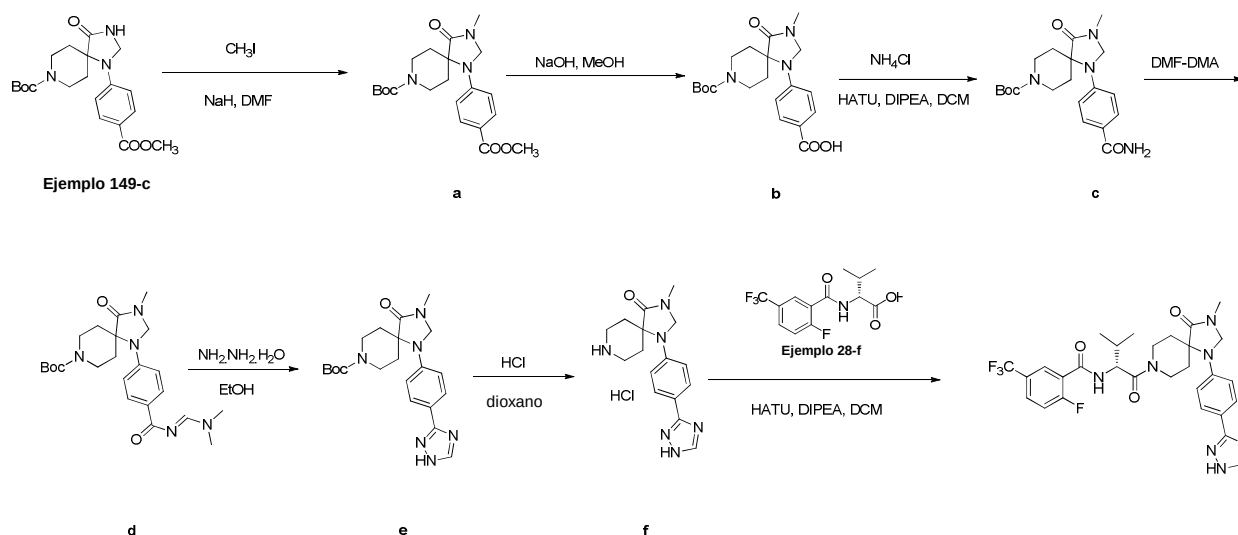
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.98-1.23 (m, 6H), 1.51-2.78 (m, 10H), 2.99 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.09-3.27 (m, 3H), 3.27-4.10 (m, 6H), 4.29 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 7.98-8.18 (m, 1H).

Ejemplo 220:

(*R*)-*N*-(1-(1-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

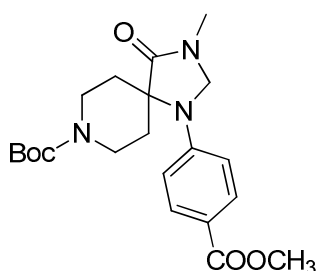


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

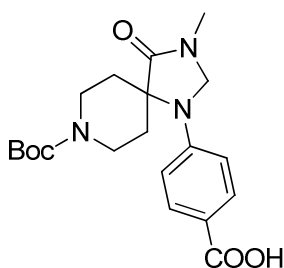
***terc*-Butil-1- (4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butilo-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 149-c) (1,000 se añadió mg, 2,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (138 mg, 60% en aceite, 3,34 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (550 mg, 3,86 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos antes de la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 hasta proporcionar *terc*-butil-1- (4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (1,000 mg, 96%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.2$ $[M+H]^+$.

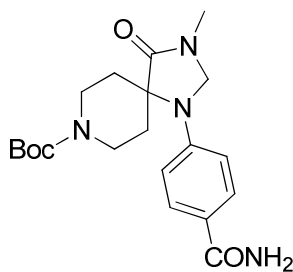
Ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de *tert*-butilo-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1000 mg, 0,94 mmol) en metanol (20 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (15 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 3-4 por adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La suspensión se filtró. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo (15 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (910 mg, 86%).

LCMS (ESI): $m/z = 390.4 [M+H]^+$.

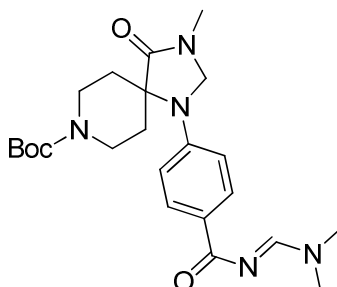
***tert*-Butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (910 mg 2,34 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió secuencialmente cloruro de amonio (751 mg, 14,03 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (1,73 g, 3,51 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,51 g, 11,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas antes de que la reacción se inactivó con agua helada (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (850 mg, 94%).

LCMS (ESI): $m/z = 389.2 [M+H]^+$.

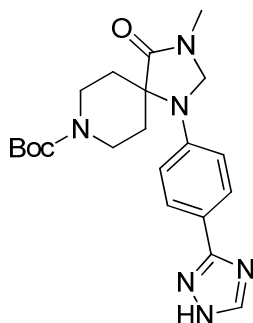
(*E*)-*tert*-Butil-1-(4-(((dimetilamino)metileno)carbamoil)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



Una solución de *tert*-butil-1-(4-carbamoyl)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (400 mg 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida/N,N-dimetilacetamida (1:1, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para proporcionar (*E*)-*tert*-Butil-1-(4-(((dimetilamino)metileno)carbamoyl)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (290 mg, 85%).

LCMS (ESI): $m/z = 444.3$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

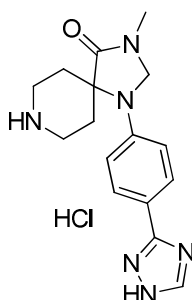


A una solución de (*E*)-*tert*-butil-1-(4-(((dimetilamino)metileno)carbamoyl)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8 carboxilato (290 mg, 0,65 mmol) en etanol (20 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0,3 mL, 80% en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite espeso (210 mg, 77%).

LCMS (ESI): $m/z = 413.4$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.52$ (s, 9H), 1.61-1.65 (m, 2H), 2.55-2.73 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 3.48-3.68 (m, 2H), 3.95-4.21 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 7.88-7.89 (m, 2H), 8.13 (s, 1H).

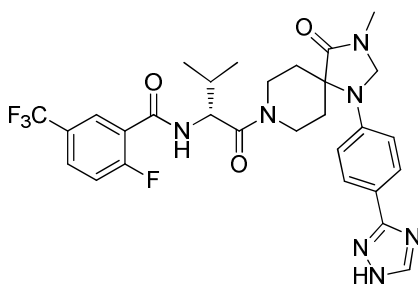
Clorhidrato de 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona



Una solución de *tert*-butil-1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (110 mg, 0,26 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona como un sólido blanco (90 mg, 95%).

LCMS (ESI): $m/z = 313.4 [M+H]^+$.

(*R*)-N-(1-(1-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



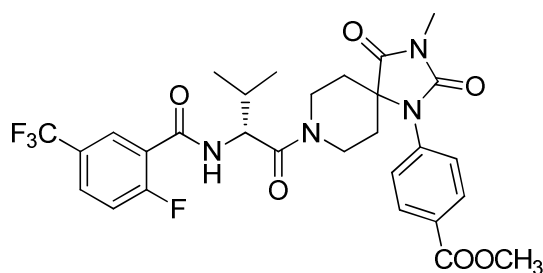
A una suspensión de 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (90 mg , 0,26 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2- (2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (82 mg, 0,26 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (153 mg, 0,40 mmol) y *N,N*- diisopropiletilamina (104 mg, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (55 mg, 35%).

LCMS (ESI): $m/z = 602.2 [M+H]^+$.

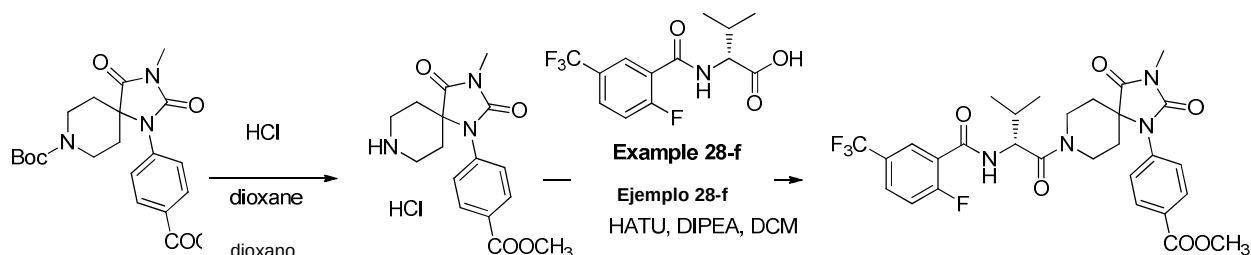
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.06\text{-}1.20$ (m, 6H), $1.76\text{-}1.94$ (m, 2H), $2.21\text{-}2.32$ (m, 1H), $2.64\text{-}2.76$ (m, 1H), $2.87\text{-}3.01$ (m, 1H), 3.05 (s, 3H), $3.54\text{-}3.58$ (m, 1H), $3.99\text{-}4.14$ (m, 1H), $4.32\text{-}4.39$ (m, 1H), $4.57\text{-}4.60$ (m, 1H), $4.85\text{-}4.87$ (m, 2H), $4.97\text{-}4.99$ (m, 1H), $6.94\text{-}6.97$ (m, 2H), $7.44\text{-}7.50$ (m, 1H), $7.71\text{-}7.91$ (m, 3H), $8.05\text{-}8.06$ (m, 1H), $8.81\text{-}8.88$ (m, 1H).

Ejemplo 221:

(R)-Metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



Esquema representativo:



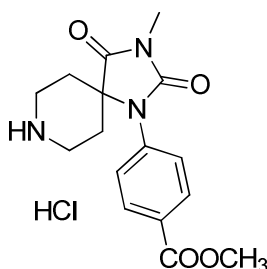
Example 223-c

Ejemplo 223-c

a

Procedimiento general representativo:

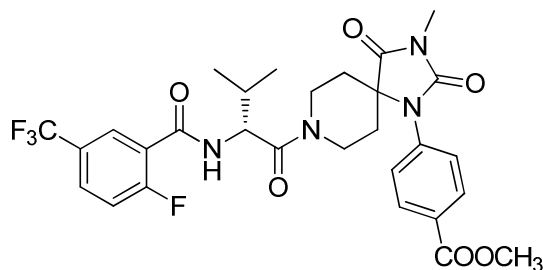
Clorhidrato de ácido 4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



Una solución de *terc*-butil-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 223 -c) (120 mg, 0,28 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de ácido 4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (100 mg, 97%).

LCMS (ESI): $m/z = 317.1$ $[M+H]^+$.

(R)-Metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



A una solución de ácido 4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (2) (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (89 mg, 0,28 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (165 mg, 0,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (114 mg, 0,86 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep- HPLC (gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 85% de acetonitrilo) para dar (*R*)-metil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (46,1 mg, 27%).

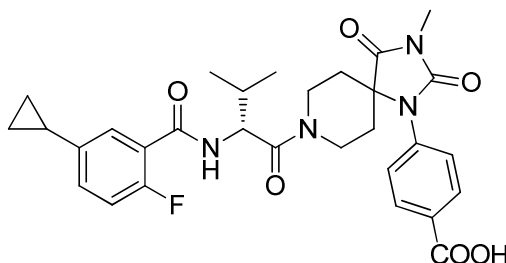
LCMS (ESI): m/z = 607.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.81-1.00 (m, 6H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.96-2.22 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 3H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.85-4.87 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.77-7.94 (m, 2H), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.13-8.30 (m, 1H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 222:

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(5-ciclopropil-2-fluorobenzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



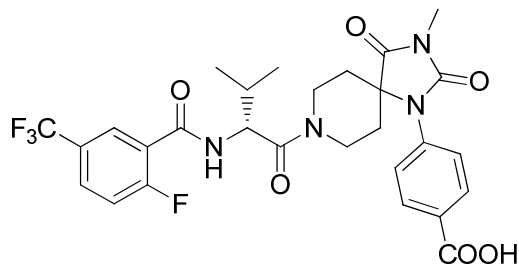
10,6 mg, 48% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 564.7 $[M+H]^+$.

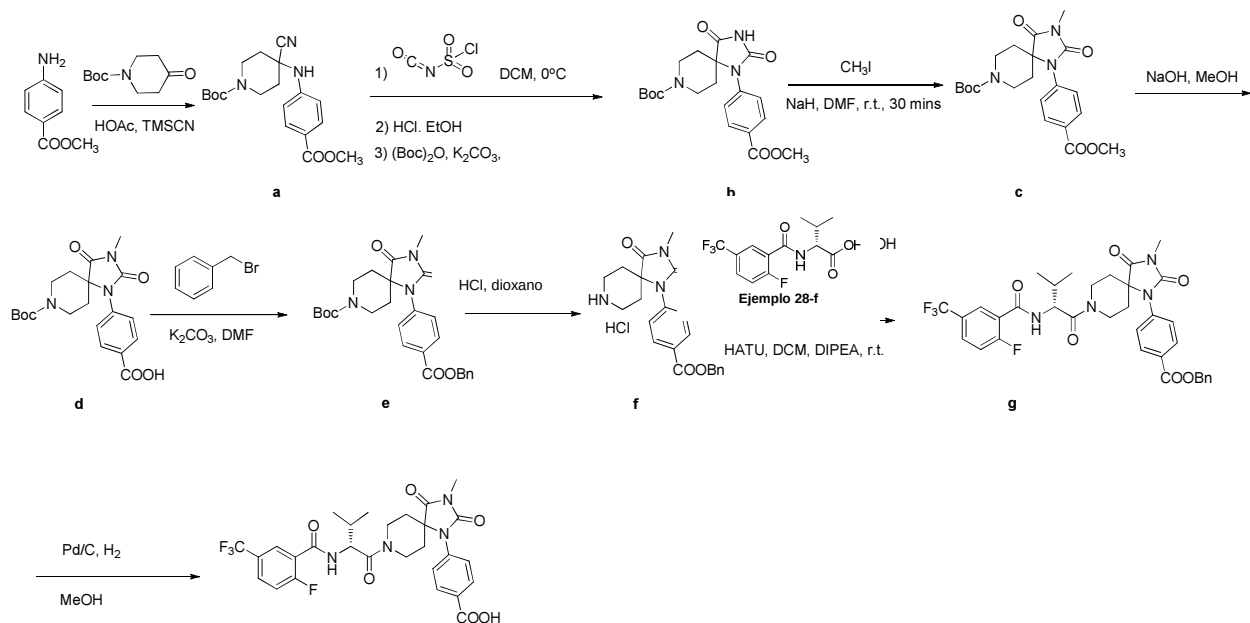
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.64-0.73 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 2H), 0.94-1.05 (m, 6H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.05-2.25 (m, 2H), 3.10 (d, 3H), 3.49-3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.94-4.30 (m, 2H), 4.39-4.51 (m, 1H), 4.77-4.87 (m, 1H), 6.99-7.14 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.08 (dd, 2H).

Ejemplo 223:

Ácido (R)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico

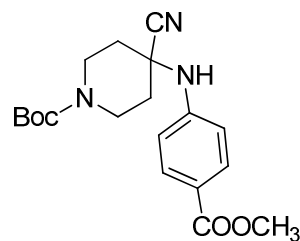


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-4-ciano-4-(4-(metoxycarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato



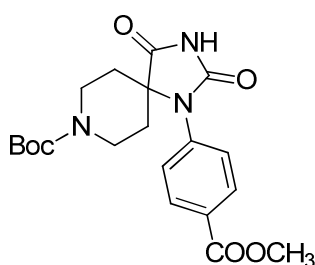
A una solución de metil-4-aminobenzoato (16,46 g, 0,109 mol) en ácido acético (160 mL) se añadió *terc*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (23,8 g, 0,12 mol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (12,95 g, 0,131 mol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió (200 mL). Después de agitar a temperatura

ambiente durante 10 minutos, se filtró la suspensión. La torta del filtro se secó a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-4-ciano-4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (39,1 g, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.18$ - 2.28 (m, 4H), 2.96 - 3.25 (m, 4H), 4.25 - 4.35 (m, 2H), 6.48 - 6.68 (m, 3H), 7.04 - 7.18 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.56 - 7.73 (m, 2H).

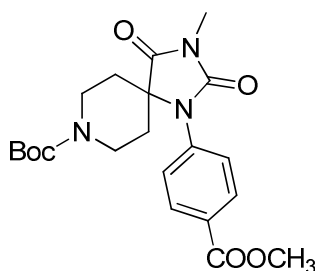
***tert*-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-ciano-4-(4-(metoxicarbonil)fenilamino) piperidina-1-carboxilato (6,0 g 16,7 mmol) en diclorometano (70 mL) se añadió isocianato de clorosulfonilo (4,0 g 28,4 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la reacción se inactivó con una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (20 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió etanol (35 mL). La suspensión se agitó 30 minutos a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se añadió a tetrahidrofurano (50 mL) y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 por adición de una solución de carbonato de potasio acuoso al 10%. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,20 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 10:1 para proporcionar *tert*-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (4,0 g, 60%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.4$ $[M+H]^+$.

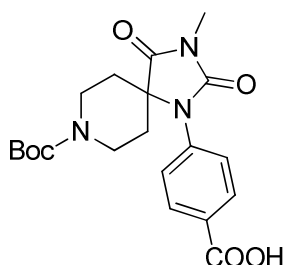
***tert*-Butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (3,45 g, 8,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (40

mL) se añadió hidruro de sodio (685 mg, 60% en aceite, 17,2 mmol) a 0°C, Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (1,83 g, 12,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua-hielo (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3 para dar *terc*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (3,0 g, 84%). LCMS (ESI): $m/z = 418.2$ $[M+H]^+$.

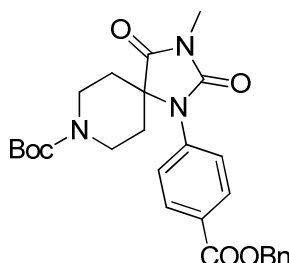
Ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de *terc*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (1300 mg, 3,12 mmol) en metanol (30 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (15 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 3-4 por adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La suspensión se filtró. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (1,150 mg, 892%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.4$ $[M+H]^+$.

***terc*-Butil-1-(4-((benciloxi)carbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (400 mg, 0,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se añadió carbonato de potasio (274 mg, 1,99 mmol) y bromuro de bencilo (177 mg, 1,29 mmol). Antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL), la suspensión resultante se calentó durante 2 horas a 50°C. La mezcla se extrajo con

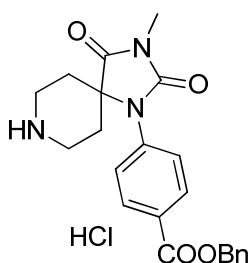
acetato de etilo (3 × 30 mL) y después se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-((benciloxi)carbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (500 mg, 91%).

LCMS (ESI): $m/z = 493.4$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.41$ (s, 2H), 1.62-1.86 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.53-3.68 (m, 2H), 4.03-

4.13 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 5H), 8.17-8.19 (m, 2H).

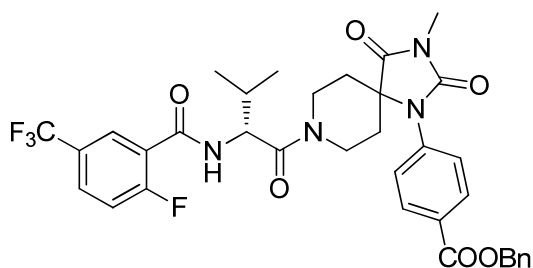
Clorhidrato de bencil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



Una solución de *terc*-butil-1-(4-((benciloxi)carbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (120 mg, 0,24 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de bencil-4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (110 mg, 98%).

LCMS (ESI): $m/z = 393.4$ $[M+H]^+$.

(*R*)-Bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato

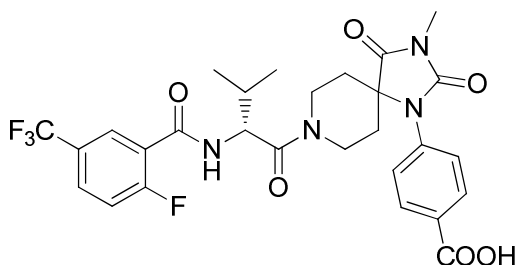


A una suspensión de clorhidrato de bencil 4-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (90 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (82 mg, 0,26 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (153 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (104 mg, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con acetato de etilo: éter de petróleo = 2:1 para proporcionar (*R*)-bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (150 mg, 91%).

LCMS (ESI): $m/z = 393.4$ $[M+H]^+$.

Ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



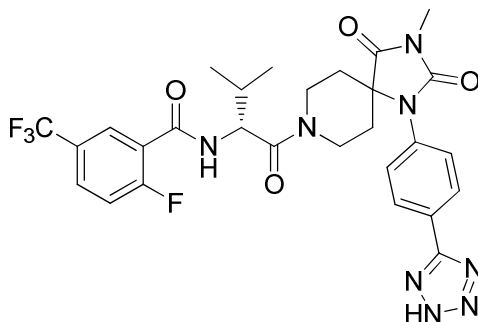
Una suspensión de (*R*)-bencil-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (150 mg, 0,22 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (10 mg) en metanol (40 mL) se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (5×10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep (gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 85% de acetonitrilo) para dar ácido (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (55,5 mg, 61%).

LCMS (ESI): $m/z = 593.1$ $[M+H]^+$.

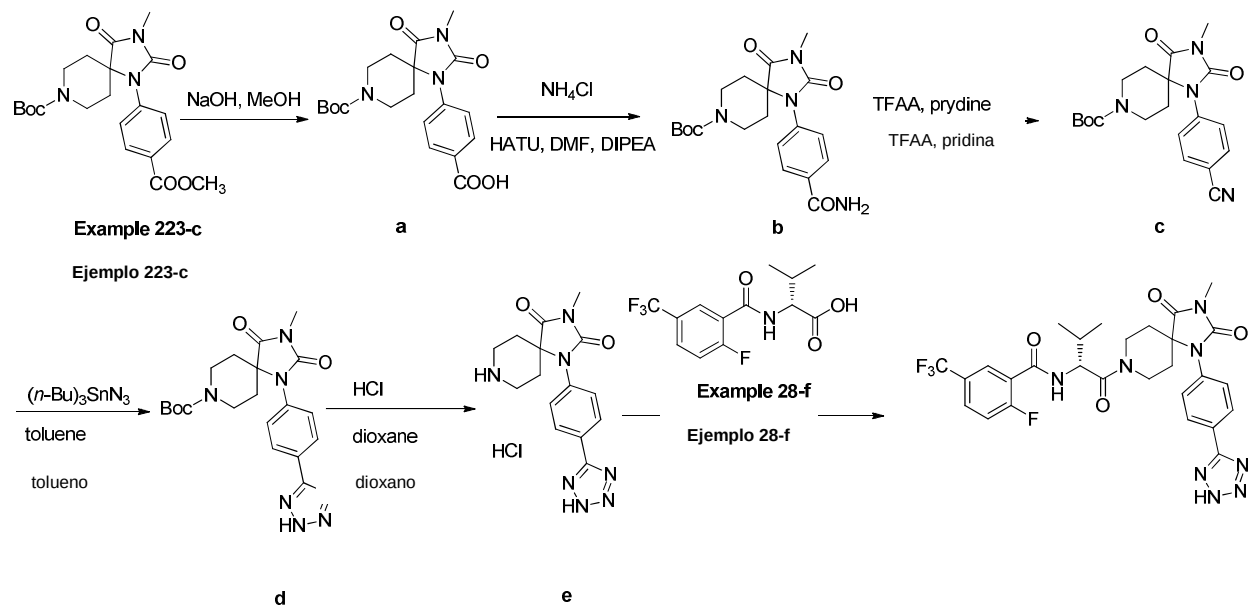
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.80$ -1.01 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 1H), 1.88-2.24 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H), 8.00-8.16 (m, 2H).

Ejemplo 224:

(*R*)-N-(1-(1-(4-(2*H*-Tetrazol-5-il) fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

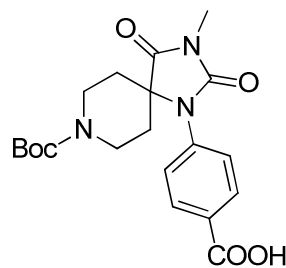


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

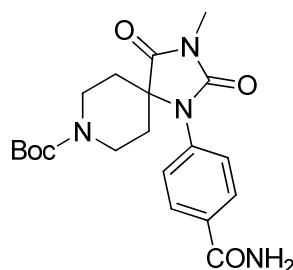
Ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de *terc*-butil-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado- como se describe en el Ejemplo 223-c) (1,300 mg, 3,12 mmol) en metanol (25 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (7 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 3-4 por adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La suspensión se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (10 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar ácido 4-(8-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (1,150 mg, 92%).

LCMS (ESI): $m/z = 404.4$ $[M+H]^+$.

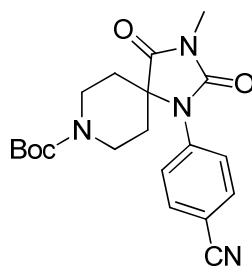
terc-Butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato



A una solución de ácido 4-(8-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico (1,000 mg 2,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió cloruro de amonio (1350 mg, 25,31 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (2,400 mg, 6,33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,180 mg, 16,87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de la reacción se inactivó con agua helada (15 mL). La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-Butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (850 mg, 85%).

LCMS (ESI): $m/z = 403.4$ $[M+H]^+$.

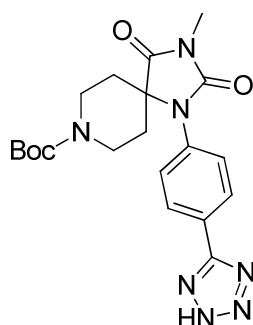
***tert*-Butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (850 mg 2,11 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió piridina (1,500 mg 18,98 mmol) y anhídrido trifluoroacético (2,120 mg 10,09 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la reacción se inactivó con solución de carbonato de sodio acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido marrón (600 mg, 74%).

LCMS (ESI): $m/z = 385.4$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

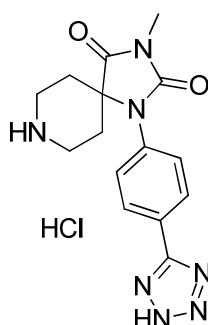


A una solución de *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (50 mg 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL), se añadió azida de sodio (51 mg 0,078 mmol), cloruro de amonio (42 mg 0,78 mmol), yoduro de cobre (10 mg, cat.), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de que la reacción se inactivara con agua helada (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo, con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite espeso (30 mg, 54%).

LCMS (ESI): $m/z = 428.3$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.79-1.81 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.32-3.54 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 8.17-8.19 (m, 2H).

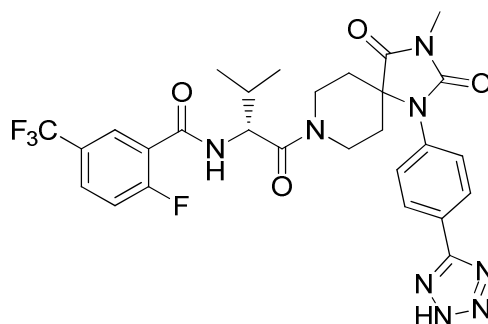
Clorhidrato de 1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Una solución de *tert*-butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (30 mg, 0,07 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco (30 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 328.3$ $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una suspensión de clorhidrato de 1-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano clorhidrato-2,4-diona (30 mg, en bruto) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (22 mg, 0,07 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU) (40 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (28 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar (R)-N-(1-(1-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (2,7 mg, 9%).

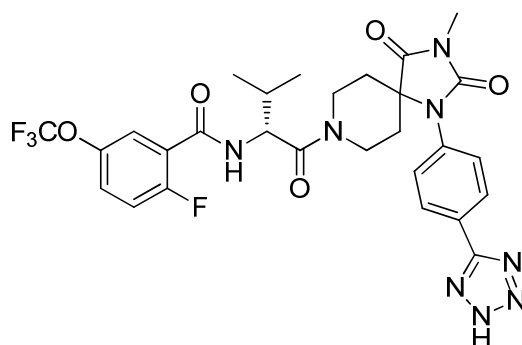
LCMS (ESI): m/z = 617.2 $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.78-0.92 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 4H), 1.37-1.41 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.98-2.24 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.21-4.57 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 7.22-7.58 (m, 3H), 7.71-8.01 (m, 2H), 8.05-8.20 (m, 2H).

Los siguientes 2 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente:

Ejemplo 225:

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzamida



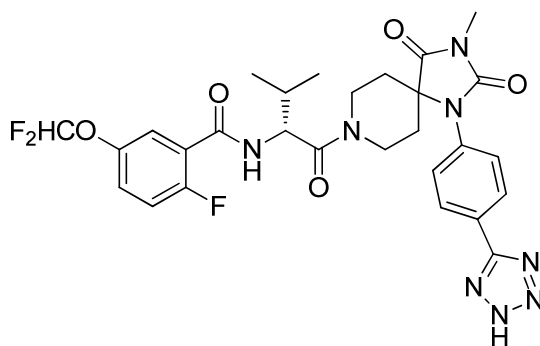
23,6 mg, 19% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 633.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.79$ -1.00 (m, 6H), 1.75-2.25 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 4.44-4.60 (m, 1H), 4.81-4.87 (m, 1H), 7.14-7.60 (m, 5H), 8.06-8.20 (m, 2H).

Ejemplo 226:

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida



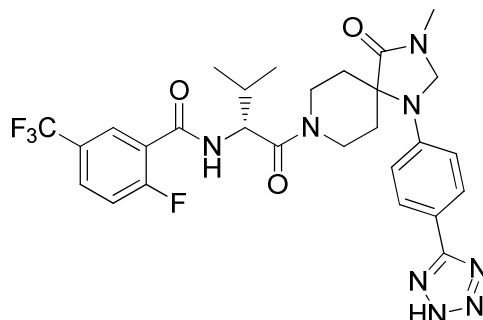
22,4 mg, rendimiento 20%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 615.2$ $[M+H]^+$.

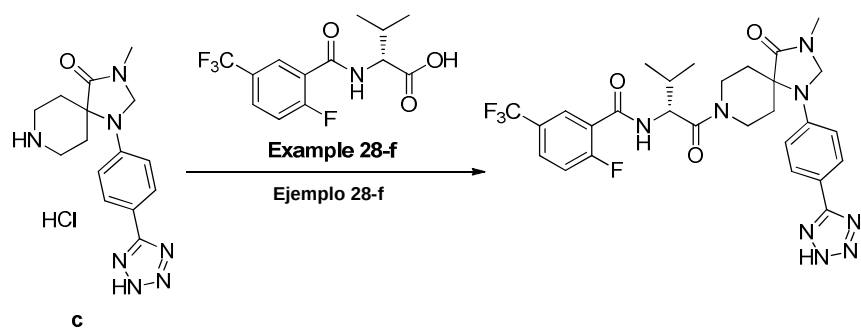
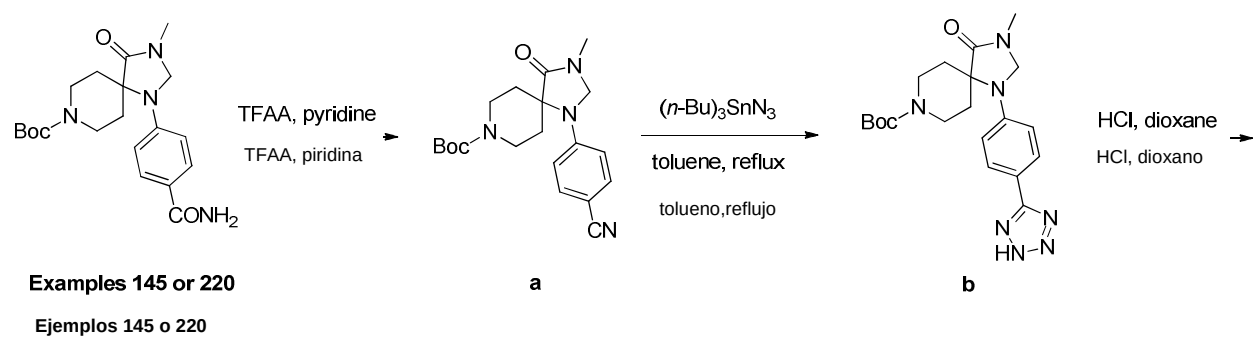
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.79$ -1.01 (m, 6H), 1.71-2.17 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.20-4.55 (m, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 6.56-6.93 (m, 1H), 7.03-7.57 (m, 5H), 8.06-8.18 (m, 2H).

Ejemplo 227:

(R)-N-(1-(1-(4-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-oxobutan-2-il-3-metil-1)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

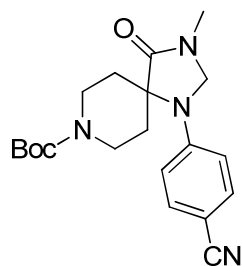


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

terc-Butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato

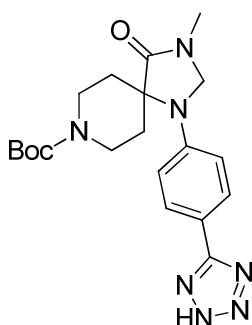


A una solución de *terc*-butil-1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 145, o alternativamente, como se describe en el Ejemplo 220) (320 mg 0,83 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió piridina (652 mg 8,25 mmol), a continuación, anhídrido trifluoroacético (866 mg 4,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que la reacción se inactivara con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron

a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo, con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *tert*-Butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite espeso (207 mg, 68%).

LCMS (ESI): $m/z = 371.4$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

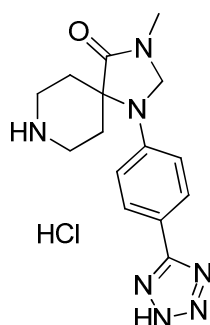


A una solución de *tert*-butil-1-(4-cianofenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespir [4.5]decano-8-carboxilato (90 mg 0,24 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió azida de tributilestaño (243 mg, 0,73 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas antes de que la reacción se inactivara con agua helada (10 mL). El pH de la solución resultante se ajustó a 5-6 por adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (70 mg, 70%).

LCMS (ESI): $m/z = 414.3$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.54$ (s, 9H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.53-3.73 (m, 2H), 4.04-4.20 (m, 2H), 4.69-4.75 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H).

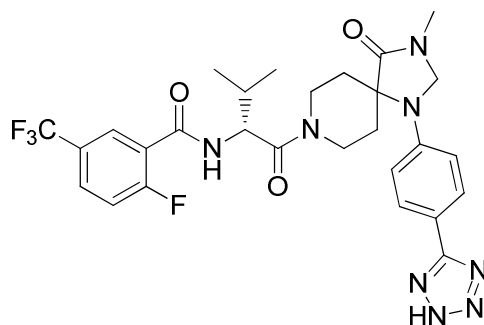
Clorhidrato de 1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona



Una solución de *tert*-butil-1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (70 mg , 0,17 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona como un sólido blanco (58 mg, 98%).

LCMS (ESI): $m/z = 314.3$ $[M+H]^+$.

(*R*)-N-(1-(1-(4-(2*H*-Tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-oxobutan-2-il -3-metil-1)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una suspensión de clorhidrato de 1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (58 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (63 mg, 0,20 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (97 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (67 mg, 0,51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(4-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-3-metil-4-oxo-1,3,8-

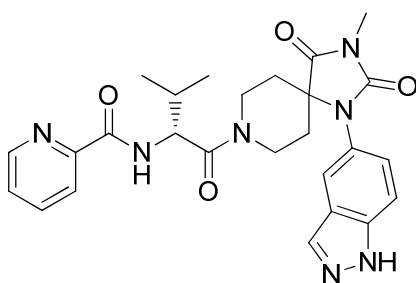
triazaspiro[4.5]decan-8-il)-oxobutan-2-il)-3-metil-1)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido blanco (10,5 mg , 11%).

LCMS (ESI): m/z = 603.2 $[M+H]^+$.

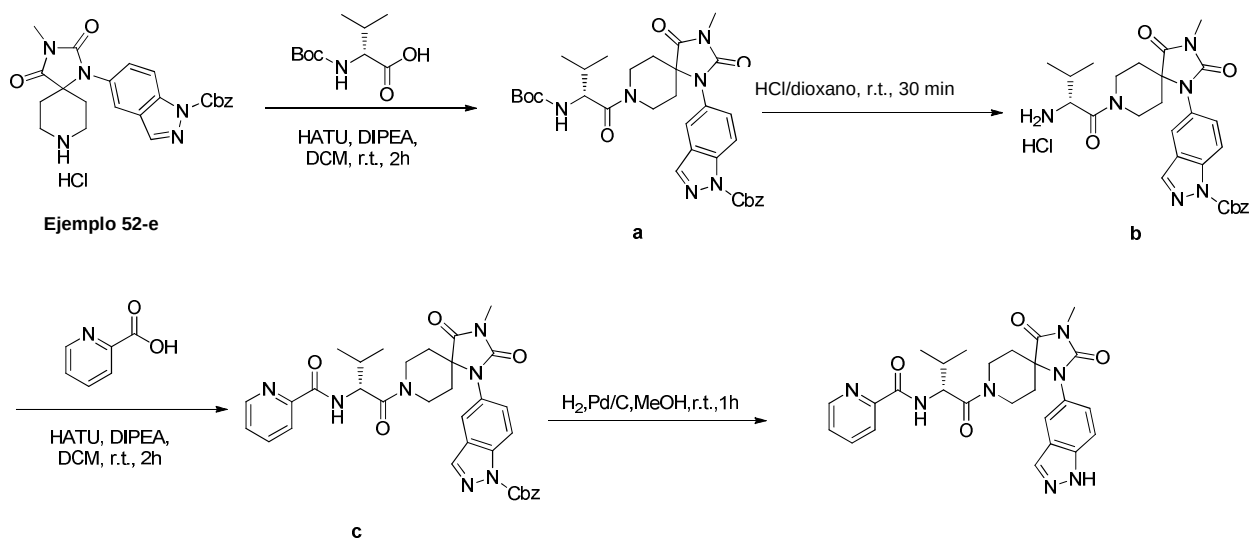
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1.06-1.33 (m, 6H), 1.73-1.96 (m, 2H), 2.17-2.37 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.46-3.65 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.52-4.64 (m, 1H), 4.99-5.01 (m, 2H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.90-8.07 (m, 2H).

Ejemplo 228:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida

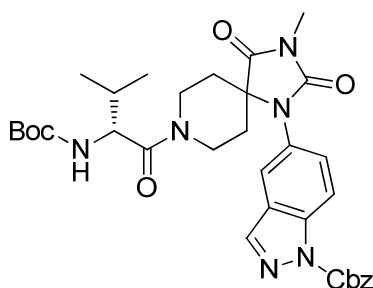


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

(R)-Bencil-5-(8-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato

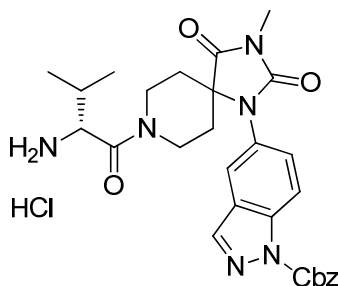


A una suspensión de clorhidrato de bencil-5-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 52-e) (2,80 g, crudo) en diclorometano (100 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,54 g, 7,10 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (3,68 g, 9,70 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,09 g, 16,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo, con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar (*R*)-bencil-5-(8-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un sólido blanco (2,20 g, 54%).

LCMS (ESI): m/z = 655.2 $[M+Na]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.59-1.35 (m, 15H), 1.67-2.13 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.69-4.51 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.43-6.62 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 1H), 8.18-8.31 (m, 2H).

Clorhidrato de (*R*)-bencil-5-(8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H* indazol-1-carboxilato

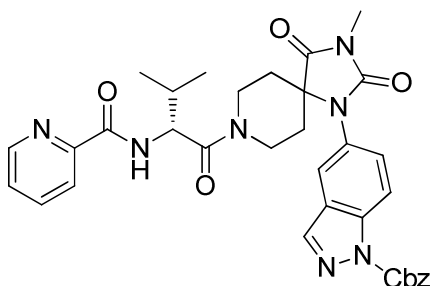


Una solución de (*R*)-bencil-5-(8-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (2,20 mg, 3,48 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (*R*)-bencil-5-(8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato.

1*H* indazol-1-carboxilato como un sólido blanco (2,00 g, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 533.2$ $[M+H]^+$

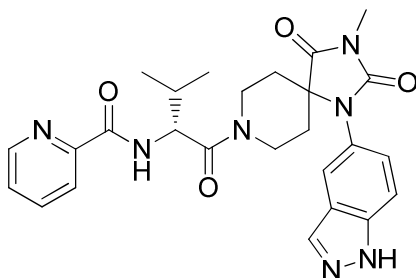
(*R*)-Bencil-5-(3-metil-8-(3-metil-2-(picolinamido)butanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato



A una mezcla de clorhidrato de (*R*)-bencil-5-(8-(2-amino-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (100 mg, en bruto) en diclorometano (10 mL) se añadió secuencialmente ácido picolínico (23 mg, 0,19 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (106 g, 0,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (61 g, 0,47 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-bencil-5-(3-metil-8-(3-metil-2-(picolinamido)butanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato como un aceite espeso (100 mg, 83%).

LCMS (ESI): $m/z = 638.1$ $[M+H]^+$.

(*R*)-*N*-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida



Una mezcla de (*R*)-bencil-5-(3-metil-8-(3-metil-2-(picolinamido)butanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato (100 mg, 0,16 mmol) y 5% de paladio sobre carbono (50 mg) en metanol (10 mL) se agitó durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (5 × 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por prep- HPLC (gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 85% de acetonitrilo) para dar (*R*)-*N*-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida como un sólido blanco (27,6 mg, 29%).

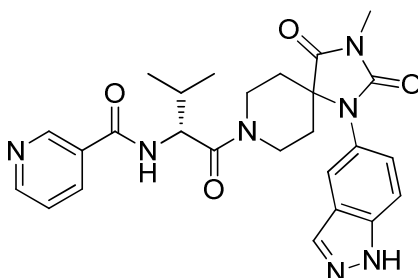
LCMS (ESI): $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.70\text{-}0.94$ (m, 6H), 1.71-2.24 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 1H), 7.45-8.15 (m, 6H), 8.45-8.62 (m, 1H).

Las siguientes 8 compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito anteriormente:

Ejemplo 229:

(*R*)-*N*-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)nicotinamida



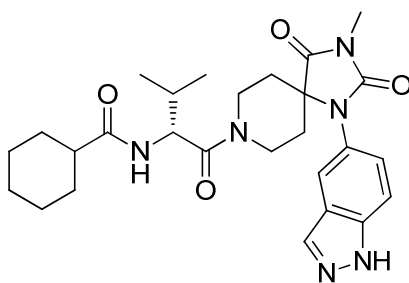
59,8 mg, rendimiento: 63%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.63\text{-}1.02$ (m, 6H), 1.06-1.22 (m, 1H), 1.92-2.28 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.22-4.51 (m, 2H), 4.69-4.80 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 7.52-7.78 (m, 3H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.60-9.10 (m, 3H).

Ejemplo 230:

(*R*)-*N*-(1-(1-(1*H*-indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)ciclohexanocarboxamida



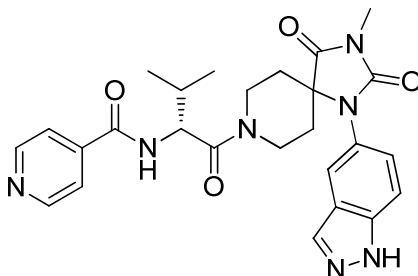
33,8 mg, rendimiento: 36%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.56\text{-}0.89$ (m, 6H), $1.31\text{-}1.41$ (m, 7H), $1.54\text{-}1.79$ (m, 5H), $1.95\text{-}2.27$ (m, 4H), 3.10 (s, 3H), $3.43\text{-}3.54$ (m, 1H), $3.86\text{-}3.92$ (m, 1H), $4.08\text{-}4.53$ (m, 3H), $7.19\text{-}7.26$ (m, 1H), $7.62\text{-}7.74$ (m, 2H), $8.10\text{-}8.18$ (m, 1H).

Ejemplo 231:

(R)-N-(1-(1-(1H-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isonicotinamida



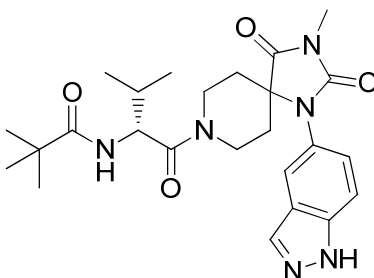
29,8 mg, rendimiento: 31%, sólido amarillo.

LCMS (ESI): $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.63\text{-}0.98$ (m, 6H), $1.72\text{-}2.24$ (m, 5H), 3.11 (s, 3H), $3.46\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.91\text{-}3.97$ (m, 1H), $4.22\text{-}4.52$ (m, 2H), $4.71\text{-}4.77$ (m, 1H), $7.18\text{-}7.29$ (m, 1H), $7.53\text{-}8.14$ (m, 5H), $8.66\text{-}8.82$ (m, 2H).

Ejemplo 232:

(R)-N-(1-(1-(1H-indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)pivalamida



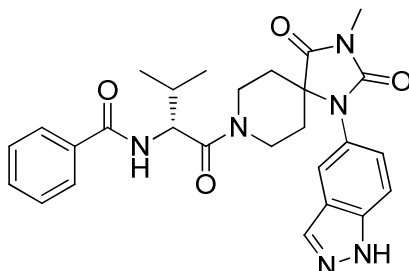
33,8 mg, rendimiento: 35%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.57\text{-}0.75$ (m, 1H), $0.85\text{-}0.88$ (m, 10H), $1.18\text{-}1.33$ (m, 4H), $1.71\text{-}2.21$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.43\text{-}3.49$ (m, 1H), $3.80\text{-}3.92$ (m, 1H), $4.07\text{-}4.50$ (m, 2H), $4.56\text{-}4.59$ (m, 1H), $7.09\text{-}7.28$ (m, 1H), $7.61\text{-}7.77$ (m, 2H), $8.11\text{-}8.14$ (m, 1H).

Ejemplo 233:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)benzamida



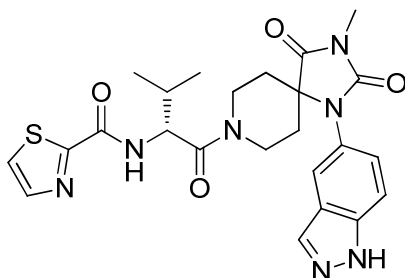
63,6 mg, rendimiento: 67%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 503.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.61\text{-}0.99$ (m, 6H), $1.73\text{-}2.17$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.46\text{-}3.52$ (m, 1H), $3.90\text{-}3.97$ (m, 1H), $4.22\text{-}4.53$ (m, 2H), $4.72\text{-}4.74$ (m, 1H), $7.13\text{-}7.81$ (m, 8H), $8.03\text{-}8.15$ (m, 1H).

Ejemplo 234:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)thiazol-2-carboxamida



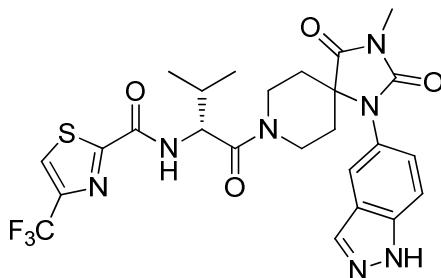
31,5 mg, rendimiento: 35%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 510.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.69\text{-}0.98$ (m, 6H), $1.70\text{-}2.23$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.46\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.91\text{-}3.98$ (m, 1H), $4.12\text{-}4.24$ (m, 1H), $4.39\text{-}4.51$ (m, 1H), $4.73\text{-}4.78$ (m, 1H), $7.14\text{-}7.29$ (m, 1H), $7.49\text{-}7.51$ (m, 1H), $7.64\text{-}7.67$ (m, 1H), $7.76\text{-}7.81$ (m, 2H), $7.86\text{-}7.96$ (m, 1H), $8.06\text{-}8.15$ (m, 1H).

Ejemplo 235:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-4-(trifluorometil)thiazol-2-carboxamida



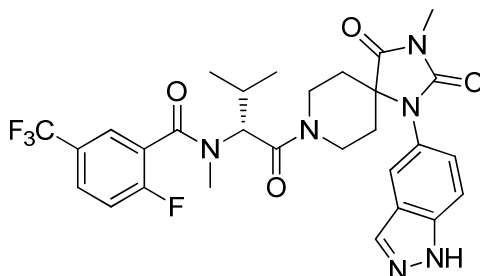
30,5 mg, rendimiento: 34%, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 578.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.69\text{-}0.98$ (m, 6H), $1.72\text{-}2.10$ (m, 5H), 3.10 (s, 3H), $3.47\text{-}3.53$ (m, 1H), $3.89\text{-}3.98$ (m, 1H), $4.13\text{-}4.26$ (m, 1H), $4.40\text{-}4.52$ (m, 1H), $4.73\text{-}4.79$ (m, 1H), $7.17\text{-}7.29$ (m, 1H), $7.54\text{-}7.77$ (m, 2H), $8.06\text{-}8.15$ (m, 1H), $8.34\text{-}8.53$ (m, 2H).

Ejemplo 236:

(R)-N-(1-(1-(1*H*-Indazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida



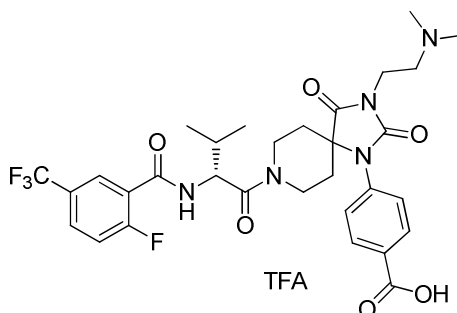
66,1 mg, rendimiento: 67%, sólido blanco.

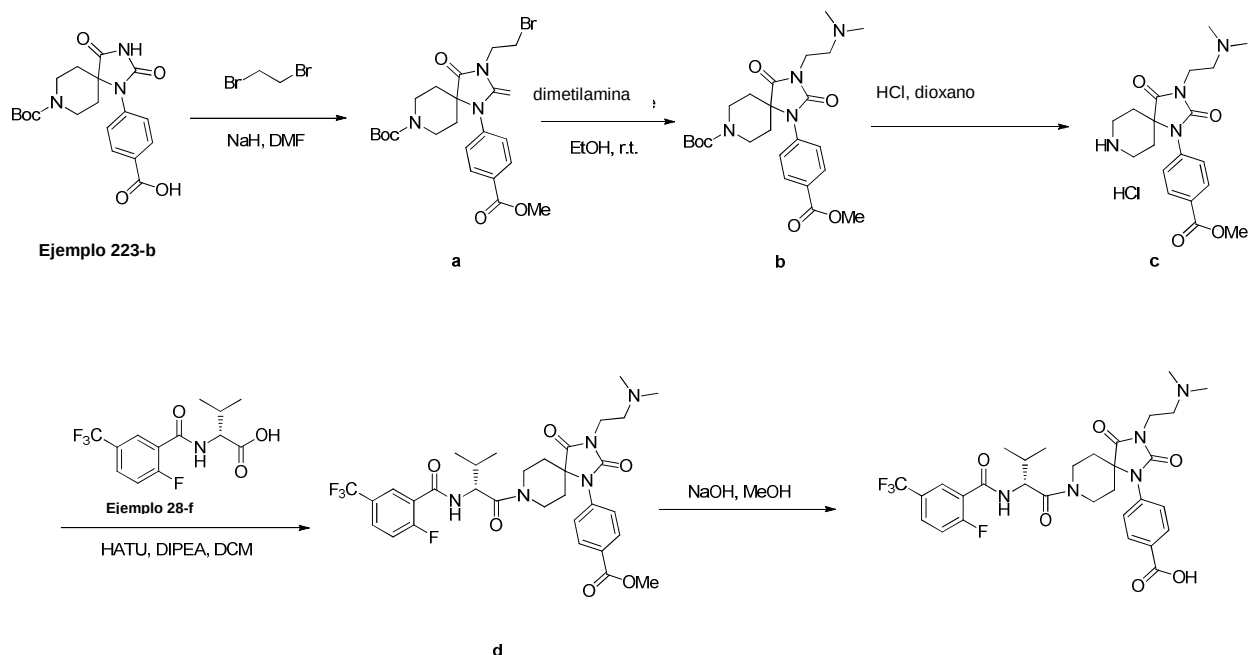
LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.57\text{-}0.95$ (m, 6H), $1.62\text{-}1.93$ (m, 2H), $2.05\text{-}2.40$ (m, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), $3.49\text{-}3.55$ (m, 1H), $3.89\text{-}3.95$ (m, 1H), $4.30\text{-}4.55$ (m, 2H), $5.11\text{-}5.25$ (m, 1H), $6.96\text{-}8.15$ (m, 7H).

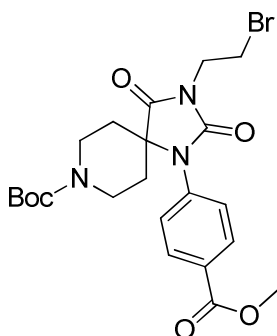
Ejemplo 237:

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (R)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



Esquema representativo:**Procedimiento general representativo:**

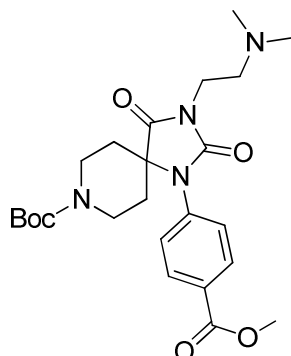
***terc*-Butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *terc*-butil-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el ejemplo 223-b) (600 mg, 1,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (90 mg, 60% en aceite, 2,23 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 1,2-dibromoetano (2,800 mg, 14,88 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2 para proporcionar *terc*-butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (480 mg, 65%).

LCMS (ESI): $m/z = 510.1$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano-8-carboxilato**

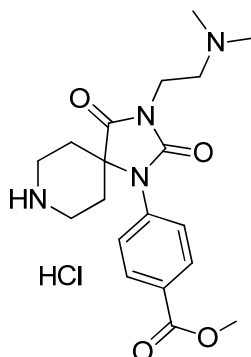


A una solución de *tert*-butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (480 se añadió mg, 0,94 mmol) en etanol (20 mL) una solución acuosa de dimetilamina al 40% (10 mL) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5] decano-8-carboxilato como un aceite espeso (310 mg, 67%).

LCMS (ESI): $m/z = 475.5$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (s, 9H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.65-1.92 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90-4.11 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 2H).

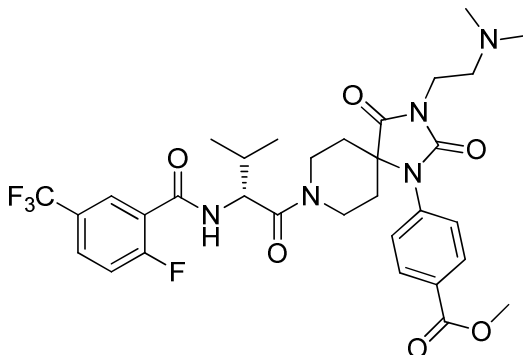
Clorhidrato de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



Una solución de *tert*-butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (310 mg, 0,65 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (300 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 313.4$ $[M+H]^+$.

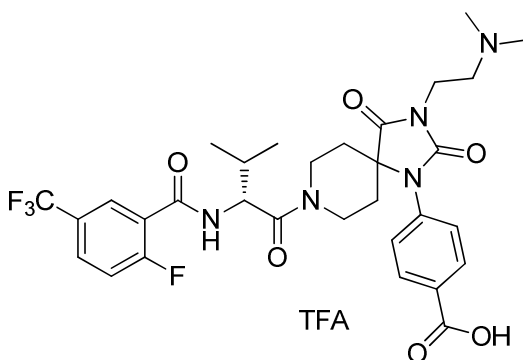
(*R*)-Metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



A una mezcla de clorhidrato de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (300 mg, en bruto) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (201 mg, 0,65 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (372 mg, 0,98 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (295 mg, 2,28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar (*R*)-Metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (390 mg, 93%).

LCMS (ESI): m/z = 313.4 $[M+H]^+$.

Sal de ácido trifluoroacético de ácido (*R*)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de (*R*)-metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4 dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-

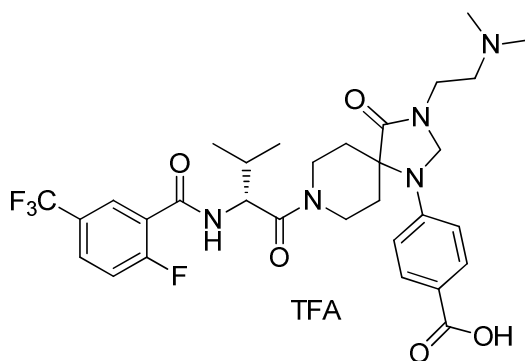
il)benzoato (390 mg, 0,59 mmol) en metanol (20 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 15% (15 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 5-6 por adición de ácido clorhídrico acuoso al 10%. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (50 mL), el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por prep HPLC (gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 85% de acetonitrilo) para dar la sal de ácido trifluoroacético de ácido (*R*)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (16,6 mg, 5%).

LCMS (ESI): $m/z = 650.2$ $[M+H]^+$.

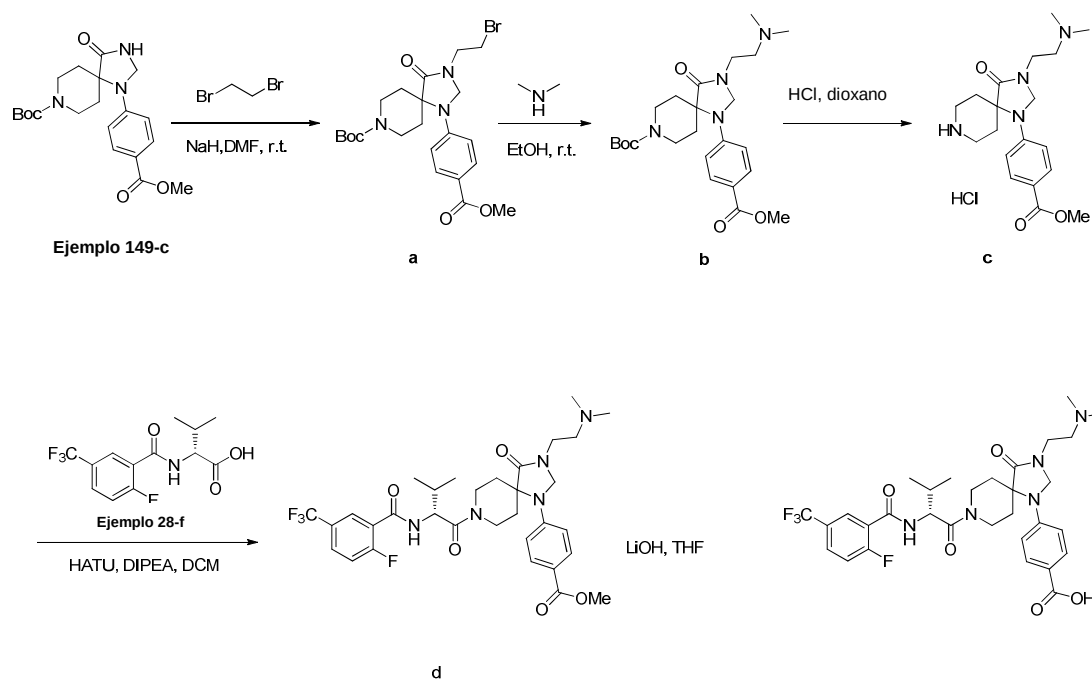
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.79$ -1.03 (m, 6H), 1.71-2.34 (m, 5H), 3.04 (s, 6H), 3.47-3.54 (m, 3H), 3.87-4.05 (m, 3H), 4.20-4.37 (m, 1H), 4.41-4.60 (m, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.85-8.10 (m, 4H).

Ejemplo 238:

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (*R*)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-il)benzoico

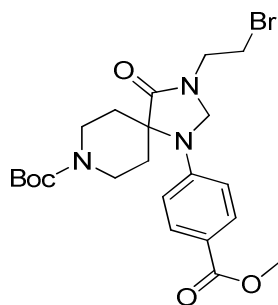


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

***terc*-Butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

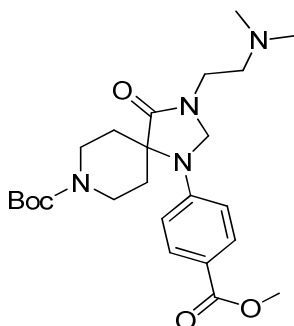


XRX-100151-04-001-a

A una solución de *terc*-butil-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 149-c) (600 mg, 1,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (93 mg, 60% en aceite, 2,31 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 1,2-dibromoetano (2,900 mg, 15,43 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *terc*-butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (540 mg, 70%).

LCMS (ESI): $m/z = 496.1$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



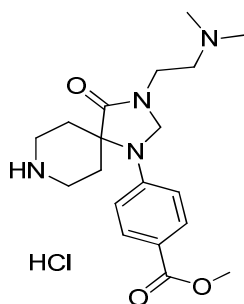
XRX-100151-04-001-b

A una solución de *tert*-butil-3-(2-bromoetil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (540 mg, 1,09 mmol) en etanol (20 mL) se añadió una solución acuosa de dimetilamina al 40% (10 mL) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un aceite espeso (340 mg, 69%).

LCMS (ESI): $m/z = 460.0$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ (s, 9H), 1.56-1.61 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.49-3.52 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.20 (m, 2H), 4.69-4.79 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H).

Clorhidrato de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato

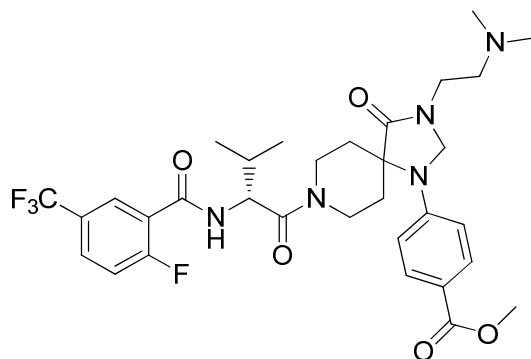


XRX-100560-04-001-c

Una solución de *tert*-butil-3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (340 mg, 0,74 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 10 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para clorhidrato de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (300 mg, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 396.4$ $[M+H]^+$.

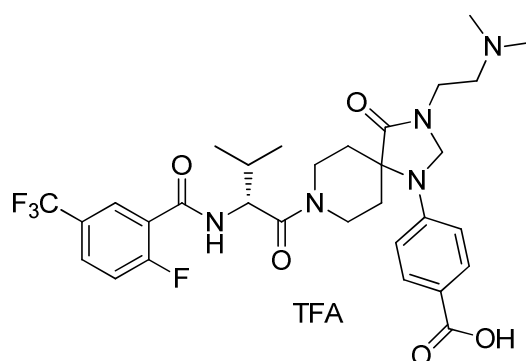
(R)-Metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato



A una suspensión de metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (300 mg, en bruto) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (227 mg, 0,74 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (421 mg, 1,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (333 mg, 2,58 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 10:1 para proporcionar (*R*)-metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato como un sólido blanco (280 mg, 60%).

LCMS (ESI): $m/z = 650.0$ $[M+H]^+$.

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (*R*)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-il)benzoico



A una solución de (*R*)-metil-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)benzoato (280 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio acuoso (2 mL, 1,0 M). La reacción se calentó a reflujo durante 2 días antes de

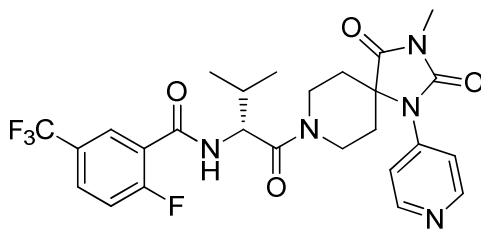
enfriarse a temperatura ambiente. El pH de la solución resultante se ajustó a 3-4 por adición de solución de ácido clorhídrico acuoso al 10%. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (50 mL), el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC (gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 85% de acetonitrilo) para dar la sal del ácido trifluoroacético del ácido (*R*)-4-(3-(2-(dimetilamino)etil)-8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-4-oxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-1-il)benzoico como un sólido blanco (25,2 mg, 9%).

LCMS (ESI): $m/z = 636.2$ $[M+H]^+$.

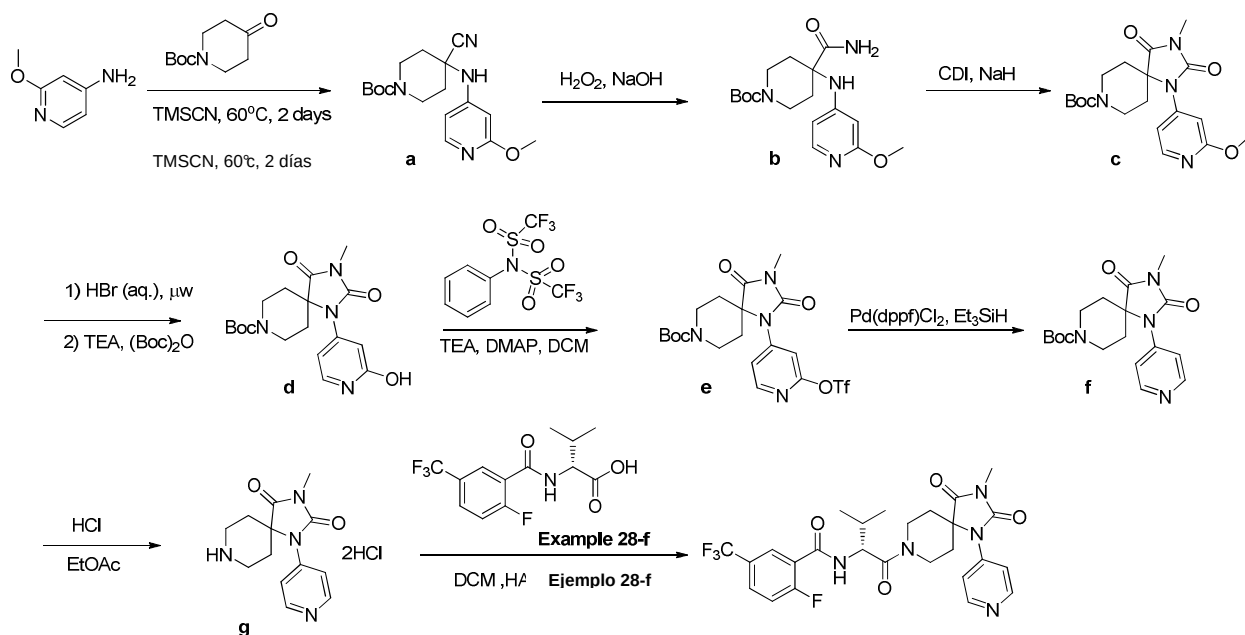
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.91\text{-}1.19$ (m, 6H), $1.71\text{-}2.06$ (m, 2H), $2.18\text{-}2.35$ (m, 1H), $2.79\text{-}3.04$ (m, 2H), 3.32 (s, 6H), $3.37\text{-}3.47$ (m, 4H), $3.89\text{-}4.12$ (m, 3H), $4.31\text{-}4.60$ (m, 2H), $4.96\text{-}5.09$ (m, 2H), $6.77\text{-}6.91$ (m, 2H), $7.38\text{-}7.52$ (m, 1H), $7.71\text{-}8.04$ (m, 4H).

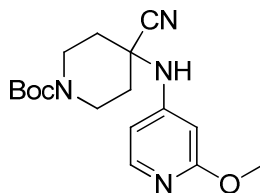
Ejemplo 239:

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



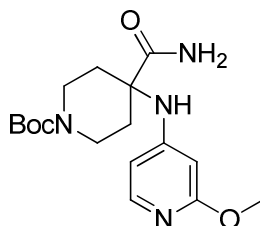
Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:***terc*-Butil-4-ciano-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato**

A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (15 g, 12 mmol) en ácido acético (50 mL) se añadió *terc*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (26,6 g, 13 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de trimetilsililo (17,8 g, 18 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio fue añadida (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:éter de petróleo = 1:1 para proporcionar *terc*-butil-4-ciano-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (15 g, 37%).

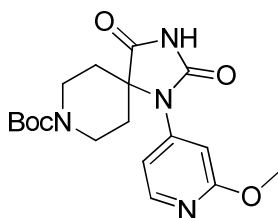
LCMS (ESI): $m/z = 333.1$ $[M+H]^+$.

***terc*-Butil-4-carbamoil-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato**

A una suspensión de *terc*-butil-4-ciano-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato (2 g, 6,0 mmol) en metanol se añadió hidróxido de sodio (0,48 g, 12 mmol). Se añadió a la mezcla resultante gota a gota peróxido de hidrógeno (30%, 20 mL) durante 30 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, la reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 5:1 para proporcionar *terc*-butil-4-carbamoil-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato como un sólido amarillo (1,9 g, 90%).

LCMS (ESI): $m/z = 351.2$ $[M+H]^+$.

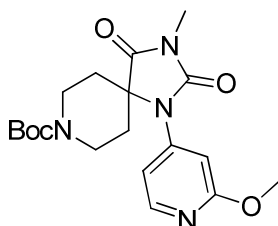
***terc*-Butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-4-carbamoyl-4-(2-metoxipiridin-4-ilamino)piperidina-1-carboxilato (1,9 g, 5,4 mmol) en carbonato de dimetilo (20 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,6 g, 16 mmol) e hidruro de sodio (0,4 g, 11 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 3 horas antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (2 g, en bruto), que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 377.1$ $[M+H]^+$.

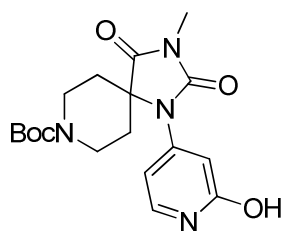
***tert*-Butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (2 g, en bruto) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió hidruro de sodio (0,426 g, 60% en aceite, 10,4 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodometano (1,130 mg, 7,98 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la reacción se inactivó con agua-hielo (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 50:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (2 g, 94% en dos etapas).

LCMS (ESI): $m/z = 391.1$ $[M+H]^+$.

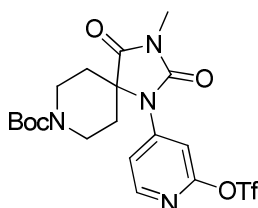
***tert*-Butil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



Una solución de *tert*-butil-1-(2-metoxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (2 g, 5 mmol) se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). A la mezcla resultante se le añadió hidróxido de sodio acuoso (2,0 M, 5,1 mL, 10 mmol) y di-*tert*-butil-dicarbonato (1,3 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora antes de que se vertiera en agua-hielo (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 4:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (250 mg, 13%).

LCMS (ESI): $m/z = 377.1$ $[M+H]^+$.

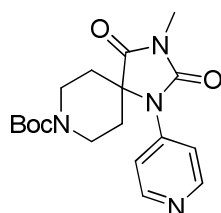
***tert*-Butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(2-(trifluorometilsulfonilo)piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(2-hidroxipiridin-4-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (200 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (228 mg, 0,64 mmol), trietilamina (107 mg, 1,0 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (65 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas antes de que se diluyera con diclorometano (20 mL). La mezcla se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo = 3:2 para proporcionar *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(2-(trifluorometilsulfonilo)piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (250 mg, 92%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 509.1$ $[M+H]^+$.

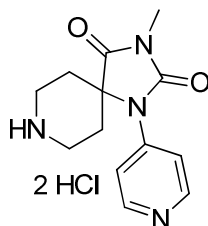
***tert*-Butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(2- (trifluorometilsulfonilo)piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro [4.5]decano-8-carboxilato (250 mg, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió trietilsilano, (114 mg, 0,98 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (201 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua-hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proporcionar *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (155 mg, 87%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 361.2$ $[M+H]^+$.

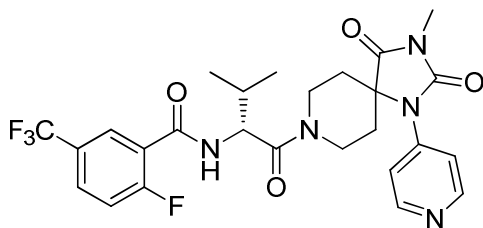
Clorhidrato de 3-metil-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Una solución de *tert*-butil-3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (155 mg, 0,43 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 3-metil-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco (142 mg, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 261.1$ $[M+H]^+$.

(*R*)-2-Fluoro-N-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de 3-metil-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano clorhidrato-2,4-diona (150 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el

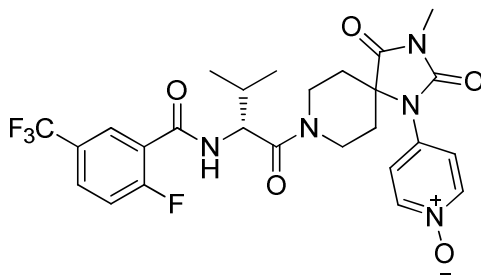
Ejemplo 28-f) (240 mg, 0,32 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (443 mg, 1,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (252 mg, 1,95 mmol). la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (5 mL). la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre anhidro sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 5% al 80%) para proporcionar (*R*)-2-fluoro-*N*-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de sólido blanco (110 mg, 26%).

LCMS (ESI): $m/z = 550.1$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.68 (m, 2H), 10.84 (s, 1H).

Ejemplo 240:

1-Óxido de (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)piridina



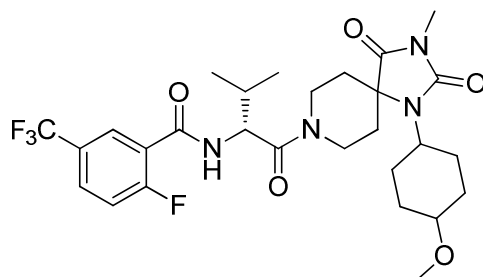
A una solución de (*R*)-2-fluoro-*N*-(3-metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(piridin-4-il)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida (preparado como se describe en el Ejemplo 239) (83 mg, 0,15 mmol) en cloroformo (5 mL) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (53 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC (acetonitrilo y agua, acetonitrilo del 5% al 80%) para proporcionar 1-óxido de (*R*)-4-(8-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-il)piridina en forma de un sólido blanco (70 mg, 82 %).

LCMS (ESI): $m/z = 566.1$ $[M+H]^+$.

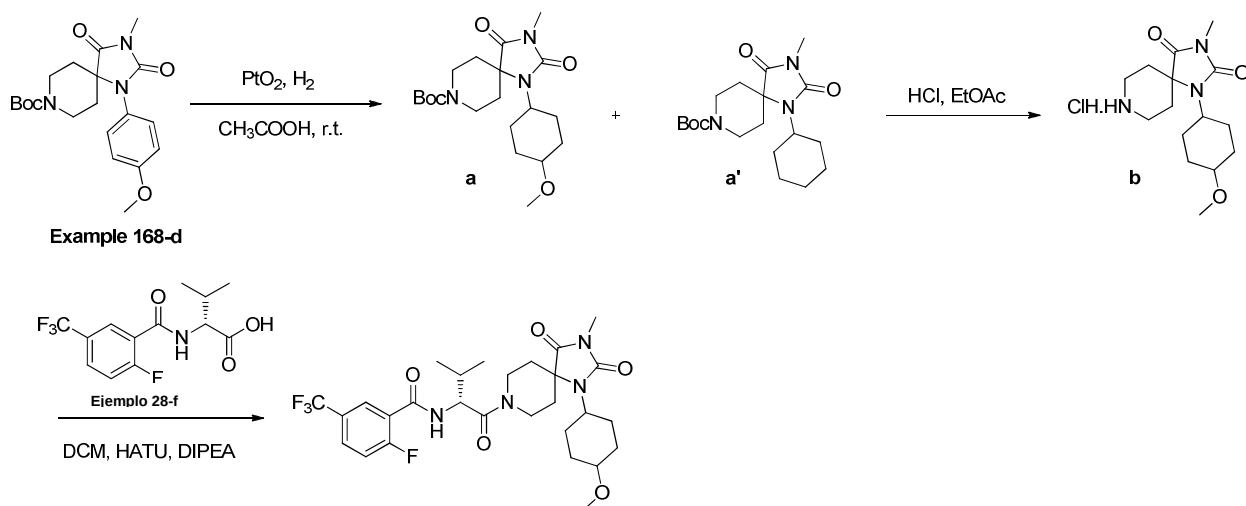
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ -1.10 (m, 6H), 1.89-2.26 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.75-4.88 (m, 2H), 7.29-7.52 (m, 3H), 7.82 (s, 2H), 8.29-8.40 (m, 3H).

Ejemplo 241:

(R)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3 metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida

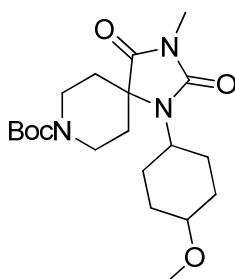


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

***terc*-Butil-1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

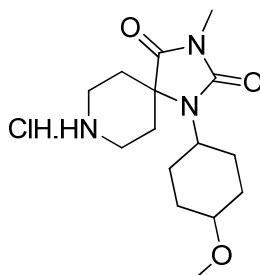


A una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 168-d) (1,2 g, 3,08 mmol) en ácido acético (15 mL) se añadió dióxido de platino (50 mg, cat.). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 5:1 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (250 mg, 20%) y *terc*-butil-1-ciclohexil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (150 mg, 12%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z = 396.1 (Ejemplo 241-a) y 366.1 (Ejemplo 241-a') $[M+H]^+$.

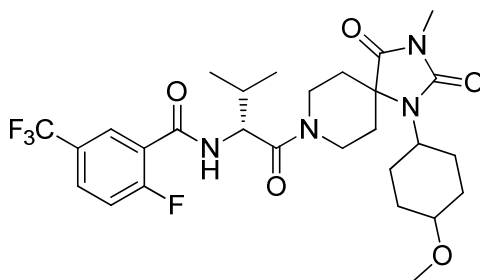
Clorhidrato de 1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona)



Una solución de *terc*-butil-1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (250 mg, 0,63 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) como un sólido blanco (170 mg, 85%).

LCMS (ESI): m/z = 296.1 $[M+H]^+$.

(*R*)-2-Fluoro-N-(1-(1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de clorhidrato de 1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona) (70 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metil-butanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (57 mg, 0,19 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (96 mg, 0,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,164 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (5 mL). la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (*R*)-2-fluoro-N-(1-(1-(4-metoxiciclohexil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-

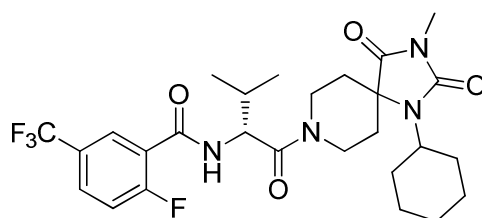
triazaspiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-5-(trifluorometil)benzamida (14,6 mg, 15 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 585.2$ $[M+H]^+$.

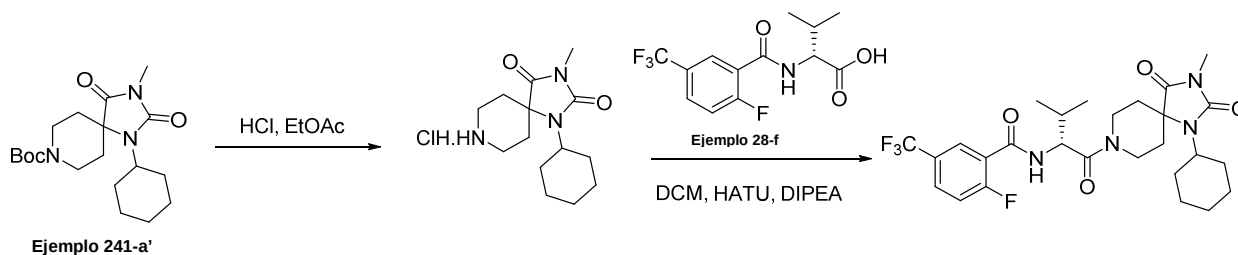
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.050$ - 1.111 (m, 6H), 1.307 - 1.439 (m, 5H), 1.713 - 2.292 (m, 6H), 2.292 - 2.680 (m, 3H), 2.952 (s, 3H), 3.069 - 3.204 (m, 1H), 3.321 - 3.33 (m, 3H), 3.368 - 3.502 (m, 2H), 3.840 - 4.016 (m, 1H), 4.211 - 4.02 (m, 1H), 4.518 - 4.658 (m, 1H), 7.422 - 7.535 (m, 1H), 7.861 - 7.943 (m, 1H), 8.006 - 8.132 (m, 1H).

Ejemplo 242:

(R)-N-(1-(1-ciclohexil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

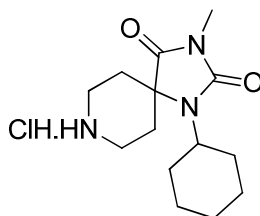


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

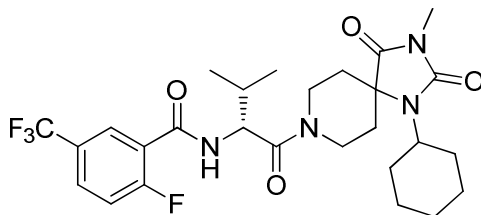
Clorhidrato de 1-ciclohexil-3-metil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona



Una solución de *tert*-butil-1-ciclohexil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 241) (150 mg, 0,41 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (6,0 M, 20 mL) se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-ciclohexil-3-metil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (90 mg, 73%) como un sólido blanco .

LCMS (ESI): $m/z = 266.1$ $[M+H]^+$.

(R)-N-(1-(1-Ciclohexil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



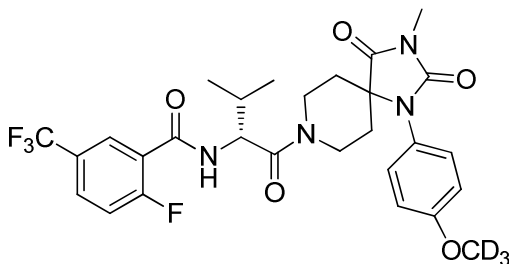
A una mezcla de clorhidrato de 1-ciclohexil-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (90 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió secuencialmente ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) (98 mg, 0,32 mmol), hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU) (165 mg, 0,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (110 mg, 0,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de que la reacción se inactivara mediante la adición de agua-hielo (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL) y la capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó por prep-TLC con diclorometano:metanol = 15:1 para proporcionar (R)-N-(1-(1-Ciclohexil-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un blanco sólido (34,3 mg, 21%).

LCMS (ESI): m/z = 555.2 $[M+H]^+$.

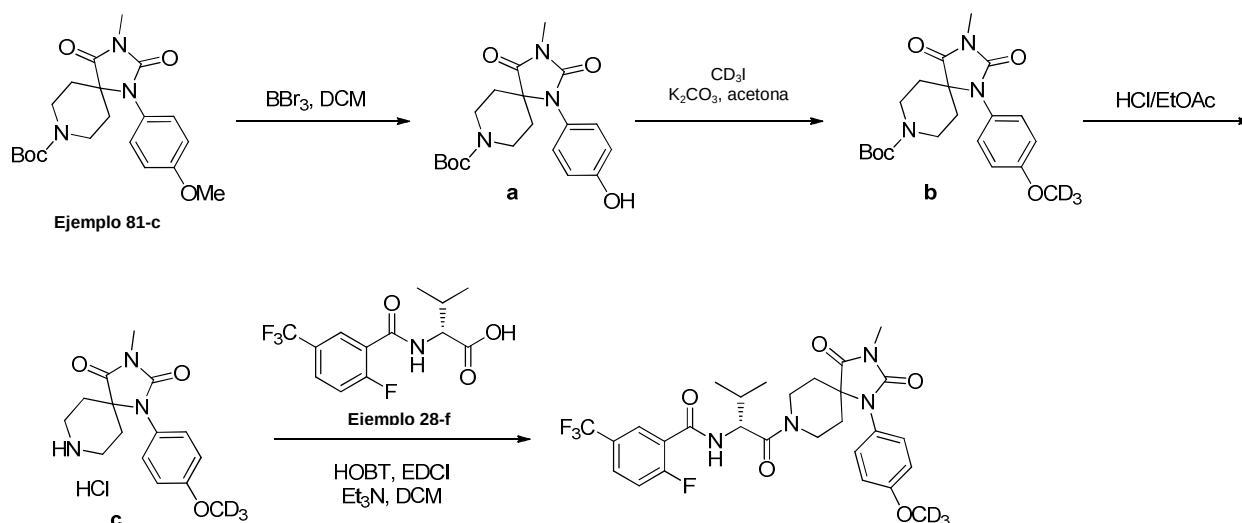
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.035-1.121 (m, 6H), 1.225-1.279 (m, 3H), 1.514-1.893 (m, 8H), 2.159-2.287 (m, 4H), 2.675-2.902 (m, 1H), 3.013 (s, 3H), 3.384-3.534 (m, 1H), 4.003-4.051 (m, 2H), 4.658-4.688 (m, 1H), 4.929-5.192 (m, 1H), 7.285-7.350 (m, 1H), 7.482-7.509 (m, 1H), 7.785-7.803 (m, 1H), 8.389-8.406 (m, 1H).

Ejemplo 243:

(R)-N-(3-Metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)-5-fluorobenzamida

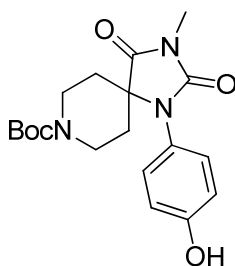


Esquema representativo:



Procedimiento general representativo:

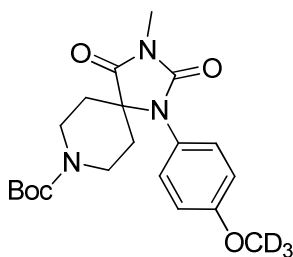
***tert*-Butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(4-metoxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 81-c) (0,6 g, 1,54 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) se añadió tribromuro de boro (3 mL, 1,0 M en diclorometano) gota a gota a 0°C. A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas antes de que la reacción se inactivara con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar *tert*-butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido amarillo (390 mg, 65%).

LCMS (ESI): $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-1-(4-metoxi-d³-fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**

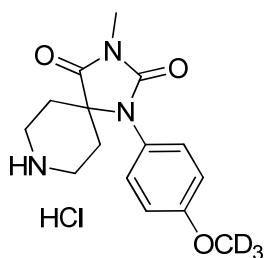


A una solución de *tert*-butil-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (0,375 g, 1 mmol) en acetona (30 mL) se añadió

carbonato de potasio (0,278 g, 2 mmol) y yodometano- d^3 (0,29 g, 2 mmol), después la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:petróleo = 1:2 para proporcionar *terc*-butil-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (210 mg, 54%).

LCMS (ESI): m/z = 393.2 $[M+H]^+$.

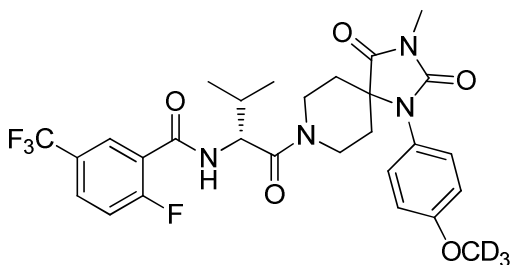
Clorhidrato de 3-metil-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno en una solución agitada de *terc*-butil-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (0,21 g, 0,54 mmol) en acetato de etilo (10 mL) durante 0,5 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 3-metil-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido blanco (0,17 g, 100%).

LCMS (ESI): m/z = 293.2 $[M+H]^+$.

(*R*)-N-(3-Metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)-5-fluorobenzamida



A una solución de clorhidrato de 3-metil-1-(4-metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (0,17 g, 0,53 mmol), ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (0,196 g, 0,64 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f) y trietilamina (0,16 g, 1,6 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (0,153 g, 0,8 mmol) y 1-hidroxbenzotriazole (HOBT) (0,108 g, 0,8 mmol), después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de que la reacción se inactivara con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 70:1 para proporcionar (*R*)-N-(3-Metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-

metoxi- d^3 -fenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)-5-fluorobenzamida como un sólido blanco (0,1 g, 33 %).

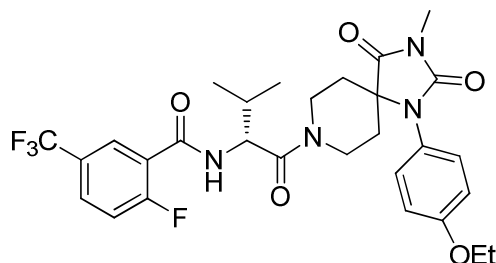
LCMS (ESI): $m/z = 582.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.05$ - 7.85 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 20.0, 11.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.45 (dd, $J = 35.0, 13.1$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 30.7, 14.0$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 14.4, 11.6$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.22 - 1.99 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (td, $J = 13.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.05 - 0.73 (m, 6H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito más arriba:

Ejemplo 244:

(R)-N-(3-Metil-1-(3-metil-2,4-dioxo-1-(4-etoxifenil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-1-oxobutan-2-il)-3-(trifluorometil)-5-fluorobenzamida



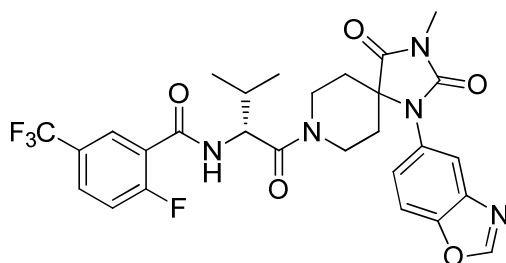
17 mg, 23% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 593.2$ $[M+H]^+$.

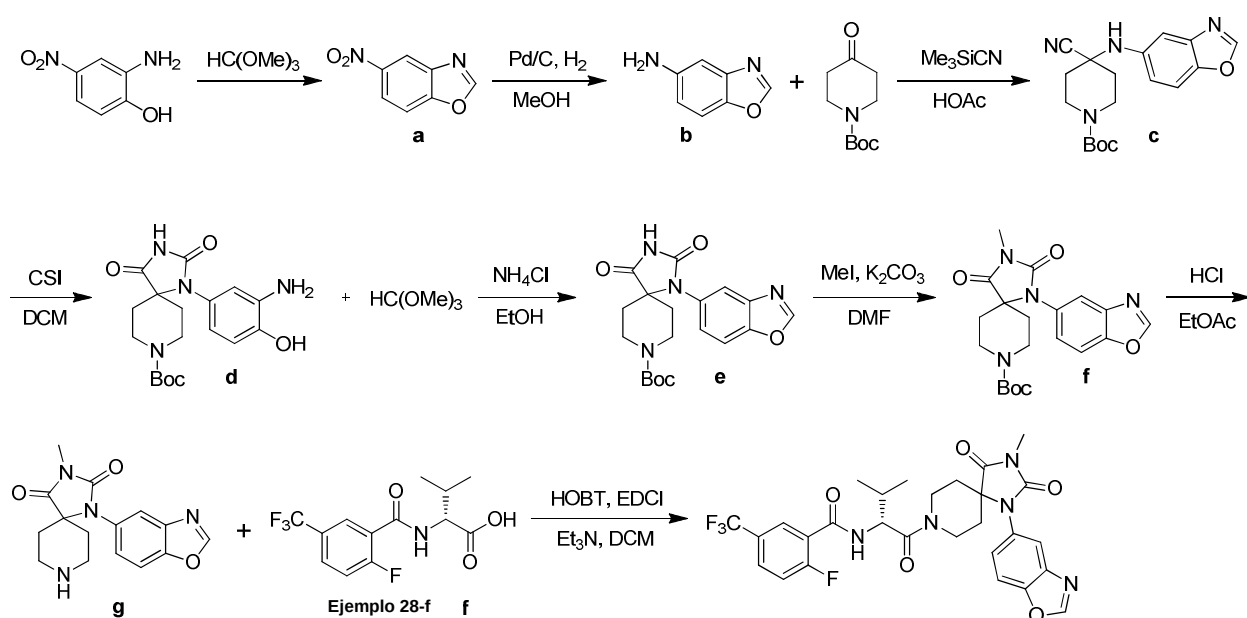
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.02$ - 7.90 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.49 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.27 (dd, $J = 16.9, 9.8$ Hz, 3H), 1.07 - 0.76 (m, 7H).

Ejemplo 245:

(R)-N-(1-(1-(Benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida

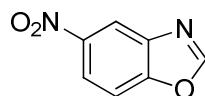


Esquema representativo:



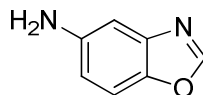
Procedimiento general representativo:

5-nitrobenzo[d]oxazol



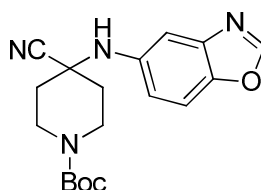
Una solución de 2-amino-4-nitrofenol (600 mg, 3,9 mmol) en ortoformiato de trimetilo (30 mL) se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 30:1 para dar 5-nitrobenzo[d]oxazol como un sólido blanco (530 mg, 83%).

LCMS (ESI): $m/z = 134.1$ $[M+H]^+$.

Benzo[d]oxazol-5-amina

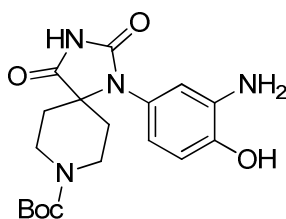
A una solución de 5-nitrobenzo[d]oxazol (530 mg, 3,23 mmol) en metanol (30 mL) se añadió paladio sobre carbono (100 mg, seco, 5%). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar benzo[d]oxazol-5-amina en forma de un sólido amarillo (430 mg, 100%).

LCMS (ESI): $m/z = 134.1$ $[M+H]^+$.

***tert*-Butil-4-(benzo[d]oxazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato**

Una mezcla de benzo[d]oxazol-5-amina (430 mg, 3,2 mmol) y *tert*-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (637 mg, 3,2 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a 0°C por 15 minutos, a continuación, se añadió cianuro de trimetilsililo (317 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se vertió lentamente en una solución de hidróxido de amonio acuoso concentrado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo, con diclorometano:metanol = 40:1 para proporcionar *tert*-butil-4-(benzo[d]oxazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato como un sólido blanco (500 mg, 46%).

LCMS (ESI): $m/z = 342.2$ $[M+H]^+$.

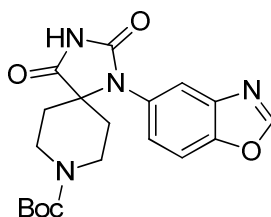
***tert*-Butil-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8 carboxilato**

A una solución de *tert*-butil-4-(benzo[d]oxazol-5-ilamino)-4-cianopiperidina-1-carboxilato (500 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,31 mL, 1,65 mmol) gota a gota durante 15 minutos a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución acuosa 1,0 M de ácido clorhídrico (20 mL) y se agitó a reflujo durante 1 hora. A continuación, el pH de la solución se ajustó a pH 9 por adición de carbonato potásico

sólido. Se añadió a la solución dicarbonato de di-*tert*-butilo (360 mg, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano/metanol = 10:1 (60 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad, proporcionando *tert*-butil-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8 carboxilato como un sólido de color parduzco (bruto, 500 mg, 88%).

LCMS (ESI): $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$.

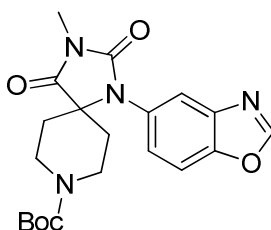
***tert*-Butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato**



A una solución de *tert*-butil-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (500 mg, 1,3 mmol) y cloruro de amonio (53 mg, 0,15 mmol) en etanol (30 mL) se añadió ortoformiato de trimetilo (5 mL). A continuación, la mezcla se agitó durante 12 horas a 60°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato como un sólido blanco (470 mg, 94%).

LCMS (ESI): $m/z = 386.2$ $[M+H]^+$.

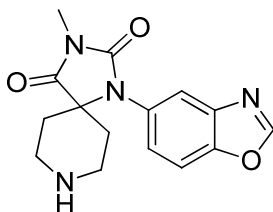
***tert*-Butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-carboxilato**



A una mezcla de *tert*-butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (470 mg, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (337 mg, 2,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió yodometano (190 mg, 1,34 mmol) y después la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol = 20:1 para proporcionar *tert*-butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-carboxilato como un sólido blanco (347 mg, 72%).

LCMS (ESI): $m/z = 400.2$ $[M+H]^+$.

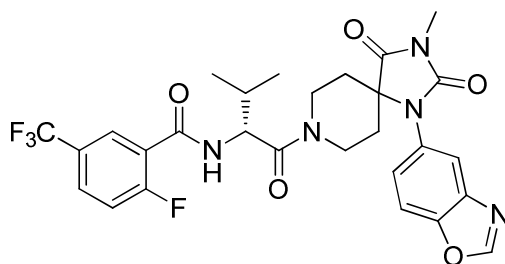
Clorhidrato de 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona



tert-butil-1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato (347 mg, 0,87 mmol) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2,0 M, 10 mL). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente antes de que se concentrara a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de un sólido blanco (247 mg, 95%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (ESI): $m/z = 300.1$ $[M+H]^+$.

(*R*)-N-(1-(1-(Benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



A una mezcla de clorhidrato de 1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (247 mg, 0,82 mmol), ácido (*R*)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)-3-metilbutanoico (252 mg, 0,82 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 28-f), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (250 mg, 1,3 mmol), y *N*-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trietilamina (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, antes de que se lavara con agua (30 mL). La capa orgánica se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:hidróxido de amonio = 20:1:0,1 para proporcionar (*R*)-N-(1-(1-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido amarillo (16,6 mg, 3,4%).

LCMS (ESI): $m/z = 589.2$ $[M+H]^+$.

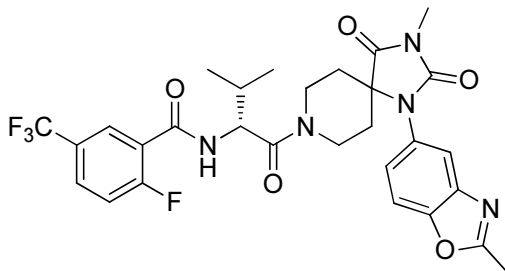
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8.55$ (s, 1H), 8.06-7.74 (m, 3H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 18.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.58-4.37 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.32-1.87 (m,

4H), 1.83-1.67 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H).

El siguiente compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito más arriba:

Ejemplo 246:

(R)-N-(1-(1-(2-Metilbenzo[d]oxazol-5-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida



40 mg, 36% de rendimiento, sólido blanco.

LCMS (ESI): $m/z = 603.2$ $[M+H]^+$.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.92$ - 7.82 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 24.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 43.4, 13.8$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 29.4, 12.7$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 26.8$ Hz, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 1.00 - 0.71 (m, 6H).

Condiciones analíticas

A menos que se indique lo contrario, todos los disolventes, productos químicos y reactivos se obtuvieron comercialmente y se utilizaron sin purificación. Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron en CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD o acetona- d_6 a 25°C a 300 MHz o 400 MHz en un OXFORD (Varian) con desplazamiento químico (δ , ppm) reportado en relación con TMS como patrón estándar. Cromatogramas y espectros de HPLC-MS se obtuvieron con un sistema Agilent 1200-6110. Instrumentos Prep-HPLC eran Gilson GX-281 (Gilson) y el Sistema Preparativo de Gradiente P230 (Gradiente: 95% de agua, 5% de acetonitrilo, 30 a 50 min de gradiente a 25% de agua, 75% de acetonitrilo). El instrumento de microondas era un CEM Discover SP.

Propiedades biológicas

La eficacia de los Ejemplos descritos en este documento, como inhibidores de ATX se han demostrado y confirmado por farmacológica en ensayos *in vitro*. Los siguientes ensayos y sus respectivos métodos se llevan a cabo con los compuestos según la presente invención. Actividad poseída por los compuestos se puede demostrar *in vivo*. Las personas versadas en la técnica apreciarán que una variedad de formatos de ensayo se puede usar para determinar la actividad de los compuestos de esta invención.

Ensayo de Cascada de Autotaxina LPC:

Solución Tampón de Ensayo:

- 100 mM Tris-HCl, pH = 9
- 500 mM NaCl
- 5 mM MgCl₂
- 5 mM CaCl₂
- 0.05% Triton X 100

Reactivos:

Enzima	Fuente	Conc. Solu. Madre	Conc. Efectiva	Conc. Final
Autotaxina	X-Chem	4.6 µM	20 nM	5 nM
LPC	Sigma L5254	8 mM en solución tampon de ensayo	400 µM	100 µM
Colina Oxidasa	Sigma C5896	50U/mL en agua	0.8 U/mL	0.1 U/mL
HRP	Sigma P8375	1000U/mL en agua	8 U/mL	1 U/mL
Ampliflu Red	Sigma 90101	100 mM en DMSO	400 µM	50 µM

HA130 y Compuestos de Prueba:

La mayor concentración final es de 10 M para HA130 (Echelon, B-0701) y 30 M para los compuestos de prueba. Preparar 1 mM de solución madre de HA130 y 3 mM de solución madre de cada compuesto en 100% DMSO. Realizar una dilución 1:3 en serie en DMSO (transferir 5 l de compuesto a 10 l de DMSO). Añadir 240 l de solución tampón para generar una concentración efectiva máxima de 40 M (HA130) y 120 M (compuesto de ensayo) en DMSO al 4%.

Ampliflu Red - Preparar 5 mM de solución madre a partir de 100 mM en 100% DMSO. Además, diluir hasta una concentración efectiva de 400 mM en solución tampón (8% DMSO).

Junto con el compuesto, esto resulta en una concentración final del 2% de DMSO.

Colina oxidasa/HRP - 0,8 U/mL de CO y 8 U/mL de HRP.

Condiciones de Ensayo:

Añadir 5 l de ATX y 5 l de compuesto en una placa de 384 pocillos (Corning 3676). Incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Añadir 5 l de LPC y se incuba durante 1 hora en el agitador de placas. Preparar el CO/HRP y AR inmediatamente antes de su uso. Añadir 2,5 l de CO/HRP y seguir con 2,5 l AR. Tenga en cuenta el orden de adición,

CO/HRP mezclar antes de AR. Leer la intensidad de fluorescencia (ex/em: 530/590 nm) cinéticamente durante 30 min a temperatura ambiente en la Tecan M1000.

Tabla 1: Valores IC₅₀ de la actividad de ATX para los Ejemplos 1-246

IC ₅₀ (nM)	Ejemplos
≥1000	2, 11, 15, 16, 17, 19, 22, 34, 35, 36, 38, 53, 61, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 80, 81, 85, 86, 87, 93, 106, 111, 113, 114, 115, 117, 121, 122, 123, 126, 130, 132, 137, 143, 146, 148, 158, 159, 164, 180, 195, 217, 219, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 240, 241.
≥500 ≤1000	3, 9, 23, 29, 30, 33, 46, 47, 63, 66, 76, 77, 79, 82, 92, 95, 102, 103, 120, 127, 128, 129, 145, 161, 176, 188, 189.
≥0 ≤500	1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 18, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 83, 84, 88, 89, 90, 91, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 112, 116, 118, 119, 124, 125, 131, 133, 134, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 237, 238, 239, 242, 243, 244, 245, 246.

Ensayos Adicionales:

Se espera que un inhibidor de autotaxina muestre efectos beneficiosos en enfermedades humanas mediante la inhibición de autotaxina en plasma y tejidos humanos, así como en modelos animales utilizados para recapitular tales enfermedades humanas donde la enfermedad es causada, mediada y/o propagada por el aumento de los niveles de LPA y/o la activación de ATX. Tales enfermedades que han sido reportados en

la literatura incluyen, pero no se limitan a: inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis, fibrosis, trombosis, prurito colestásico, shock séptico, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, inflamación pulmonar inducida por LPS, dolor neuropático, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, esclerosis múltiple, desarrollo del hueso y cáncer. Las referencias bibliográficas que describen enfermedades humanas donde la enfermedad es causada, mediada y/o propagada por el aumento de los niveles de LPA y/o la activación de ATX, autotaxina y LPA y la inhibición de los mismos en modelos *in vitro* y en modelos animales utilizados para imitar enfermedades humanas causadas, mediadas y/o propagadas por el aumento de los niveles de LPA y/o la activación de ATX incluyen: J Lipid Res. 2014 Mar 18;55(7):1192-1214, Cancer Res 2009; 69 (13), 5441; The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010, 334 (1), 310; PLOS ONE, 2014, 9 (4), e93230; Biochem. Soc. Trans. 2014, 42, 125; FASEB J. 2014, 28(6), 2655; Arthritis Rheum, 2011, 63(5), 1405; Cell Cycle, 2009, 8 (22), 3695; Mol Carcinog, 2009, 48(9), 801; Clin Cancer Res. 2013 19(23), 6461; Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50, 157; Mol Cancer Ther 2008, 7(10), 3352; Front Oncol. 2013, 3, 236; Biomol Ther (Seoul). 2015, 23(1), 1; Osteoarthritis Cartilage 2015, 23(2), 308; Biochim Biophys Acta. 2015, 1851(1), 61; J Lipid Res. 2014, 55(7), 1192; FEBS Lett. 2014, 588(16), 2712; Future Med Chem. 2013, (16), 1935; Biochim Biophys Acta. 2014, 1841(1), 88; Biochim Biophys Acta. 2013, 1831(1), 42; Am J Respir Cell Mol Biol. 2012, 47(5), 563; Am J Respir Cell Mol Biol. 2012, 47(5), 566; Acta Diabetol. 2013, 50(3), 363; Clin Chim Acta. 2012, 413(23-24), 1817; Clin Chim Acta. 2011, 412(13-14), 1201; Life Sci. 2007, 81(12), 1009; Mol Pain 2011, 7, 33; Mol Pain 2010, 6, 78; Biochimie. 2010, 92(6), 698; J Pharmacol Exp Ther. 2010, 333(2), 540; Mol Pain. 2009, 5, 64; Neuroscience 2008, 152(2), 296; Mol Pain 2008, 4, 6; J Neuroimmunol. 2014, 273(1-2), 120; PLoS One. 2013, 8(7), e70941; Nat Rev Rheumatol. 2012, 8(6), 307; J Exp Med. 2012, 209(5), 925; Curr Opin Investig Drugs. 2010, 11(5), 515; Atherosclerosis. 2013, 229(1), 192; J Biol Chem. 2009, 284(11), 7385; Curr Drug Targets 2008, 9(8), 698; Gastroenterology 2010, 139(3), 1008; Lab Invest. 2013, 93(5), 508; J Immunol. 2014, 192(3), 851; Am J Respir Crit Care Med. 2013, 188(8), 889; Am J Respir Crit Care Med. 2013, 188(8), 928; Cell Metab. 2011, 13(5), 592; Exp Cell Res. 2014 Nov 25. pii: S0014-4827(14)00506-0; Biochem J. 2014, 463(1), 157; Biochim Biophys Acta. 2013, 1831(1), 74; Hepatology 2012, 56(4), 1391; Biochem Soc Trans. 2012, 40(1), 31; Enzyme Res. 2011, 2011:194857.

Composiciones:

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal del mismo farmacéuticamente aceptable de la invención, que se formula para un modo deseado de administración con o sin uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y útiles.

Los compuestos también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como un ingrediente activo, portador opcional farmacéuticamente aceptable (s) y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped concreto, y la naturaleza y gravedad de las condiciones para las que el ingrediente activo está siendo administrado. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Los compuestos de la invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite-en-agua, o como una emulsión líquida de agua-en-aceite. Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, el compuesto representado por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más de los ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Un comprimido que contiene la composición de esta invención se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios o

adyuvantes. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer, moldeando en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sello o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

Una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, compuesta con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

Los compuestos de la invención se pueden proporcionar para la formulación con alta pureza, por ejemplo al menos aproximadamente 90%, 95%, o 98% de pureza en peso.

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Un tensioactivo adecuado puede incluirse tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, un conservante puede ser incluido para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; Por lo tanto, preferiblemente deben preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo de espolvoreo, o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden

prepararse, utilizando un compuesto representado por la Fórmula I de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, una crema o ungüento se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en las que el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el portador(es) reblandecido(s) o fundido(s) seguido por enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes del portador mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes como portadores adicionales, tales como diluyentes, soluciones tampón, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo anti oxidantes) y similares. Además, otros adyuvantes se pueden incluir para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto.

Las composiciones que contienen un compuesto descrito por la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

Usos:

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de ATX en animales, incluyendo seres humanos, y son útiles en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades y afecciones tales como el cáncer, homing de linfocitos y la inflamación, el dolor neuropático, enfermedades fibróticas, trombosis, y prurito colestásico que son causadas, mediadas y/o propagas por el aumento de los niveles de LPA y/o la activación de ATX. En particular, los compuestos de la invención, y composiciones de los mismos, son inhibidores de ATX, y son útiles en el tratamiento de condiciones moduladas, al menos en parte, por ATX.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método para tratar un cáncer mediado al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para tratar un cáncer, tales como los descritos en el presente documento, que está mediado al menos en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva cantidad de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de homing de linfocitos y la inflamación, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de homing de linfocitos y la inflamación mediada al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de homing de linfocitos y la inflamación, tales como los descritos en el presente documento, que está mediada al menos en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método para tratar el dolor neuropático que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método para tratar el dolor neuropático mediado al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor neuropático, tales como los descritos en el presente documento, que está mediado al menos en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva cantidad de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de enfermedades fibróticas, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de enfermedades fibróticas mediadas por lo menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad fibrótica, tales como los descritos en el presente documento, que está mediada al menos

en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de la trombosis, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de la trombosis mediada al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombosis, tales como los descritos en el presente documento, que está mediada al menos en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método para tratar el prurito colestásico que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método para tratar el prurito colestásico mediado al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de fórmula I.

En algunas formas de realización, la invención incluye un método de tratamiento o un método de fabricación de un medicamento para el prurito colestásico, tales como los descritos en el presente documento, que está mediado al menos en parte por ATX, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención.

Los compuestos de Fórmula I de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo, pero no limitados a, tumores sólidos, sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, malignidad hematopoyética, y ascitis maligna. Más concretamente, los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata (incluyendo metástasis óseas), carcinoma hepatocelular, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas de esófago, melanoma, linfoma anaplásico de una célula grande, un tumor miofibroblástico inflamatorio, y un glioblastoma.

En algunas realizaciones, los métodos anteriores se utilizan para tratar uno o más cánceres de vejiga, colorrectal, de pulmón de células no pequeñas, de mama, o de páncreas. En algunas realizaciones, los métodos anteriores se utilizan para tratar uno o

más cáncer de ovario, gástrico, de cabeza y cuello, próstata, hepatocelular, renal, glioma, o de sarcoma.

En algunas realizaciones, la invención incluye un método, incluyendo los métodos anteriores, en el que el compuesto se utiliza para inhibir la transición epitelial celular a mesenquimal (EMT).

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al menos un agente activo adicional. En algunas formas de realización, la invención incluye un método para tratar cáncer que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención, en el que al menos un agente adicional anti-cáncer activo se utiliza como parte del método .

En algunas realizaciones, la invención incluye un método de tratamiento de la enfermedad descrita en este documento mediada al menos en parte por ATX que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo un régimen terapéuticamente efectivo que comprende un compuesto o sal de Fórmula I y al menos un agente activo adicional. En general, los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación, el cáncer, la psoriasis, la alergia/asma, enfermedades y condiciones del sistema inmunológico, las enfermedades y condiciones del sistema nervioso central (CNS), puede ser tratados efectivamente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o alternativamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Definiciones Generales y Abreviaturas:

Salvo que se indique lo contrario, se aplican las siguientes convenciones y definiciones generales. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, el lenguaje y términos han de ser interpretados de la manera más amplia razonable que el entendido por la persona versada en la materia. Cualquier ejemplo dado es no-limitante.

Cualquier encabezado de sección o sub-encabezado en el presente documento es para conveniencia del lector y/o el cumplimiento formal y no son limitantes.

Una revelación de un compuesto en el presente documento está abierta y abarca cualquier material o composición que contiene el compuesto citado (por ejemplo, una composición que contiene una mezcla racémica, tautómeros, epímeros, estereoisómeros,

mezclas impuras, etc.). En lo que una sal, solvato o hidrato, polimorfo, u otro complejo de un compuesto incluye el compuesto en sí, una revelación de un compuesto abarca materiales que contienen tales formas. Los compuestos marcados isotópicamente están también comprendidos salvo que se excluyan específicamente. Por ejemplo, el hidrógeno no se limita a hidrógeno que contiene cero neutrones. Por ejemplo, el deuterio se denomina aquí como "D" y significa un átomo de hidrógeno que tiene un neutrón.

El término "agente activo" de la presente invención significa un compuesto de la invención que no está en forma de sal, polimorfo, cristal, solvato o forma hidratada.

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se conoce en la técnica e incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos y preparados o como resultado de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables.

El término "sustituido" y sustituciones contenidas en las fórmulas en la presente memoria se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con un radical especificado, o, si no se especifica, a la sustitución con cualquier radical químicamente factible. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de los grupos especificados, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición (seleccionados independientemente) a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, dos posiciones en una estructura dada pueden estar sustituidas con un sustituyente compartido. Se entiende que las configuraciones químicamente imposibles o muy inestables no se desean o se buscan, tal como la persona versada en la técnica apreciaría.

En las descripciones y reivindicaciones donde el objeto de la materia (por ejemplo, la sustitución en una posición molecular dada) se recita como siendo seleccionado de un grupo de posibilidades, la recitación está específicamente destinada para incluir cualquier subconjunto del grupo recitado. En el caso de múltiples posiciones variables o sustituyentes, también se contempla cualquier combinación de grupo o subconjuntos variables.

A menos que se indique lo contrario, un sustituyente, un grupo di-radical u otro tipo referenciado en el presente documento puede estar unido a través de cualquier posición adecuada a una molécula sujeto de referencia. Por ejemplo, el término "indolilo" incluye 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, etc.

La convención para describir el contenido de carbono de ciertos restos es "(C_{a-b})" o "C_a-C_b", que significa que el resto puede contener cualquier número de de "a" a "b" átomos de carbono. Alquilo C₀ significa un enlace simple químico covalente cuando es un resto de conexión, y un hidrógeno cuando es un resto terminal. Del mismo modo, "x-y" puede indicar un resto que contiene de x a y átomos, por ejemplo, heterocicloalquilo₅₋₆ significa un heterocicloalquilo que tiene cinco o seis miembros de anillo. "C_{x-y}" se puede utilizar para definir el número de átomos de carbono en un grupo. Por ejemplo, "Alquilo C₀₋₁₂"

significa alquilo que tiene 0-12 átomos de carbono, en el que AlquiloC_0 significa un enlace simple químico covalente cuando es un grupo de unión y los medios de hidrógeno cuando son un grupo terminal.

El término "ausente", como se usa en el presente documento para describir una variable estructural (por ejemplo, "-R- está ausente") significa que el dirradical R no tiene átomos, y simplemente representa un enlace entre otros átomos adyacentes, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario (como por ejemplo, conectando "-"), las conexiones de los nombre de los restos del compuesto están en el extremo derecho del resto recitado. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier resto de unión, y termina con el resto de conexión. Por ejemplo, "heteroariltio alquilo C_{1-4} " es un grupo heteroarilo conectado a través de un azufre tio a un alquilo C_{1-4} , donde el alquilo conecta con la especie química que lleva el sustituyente.

El término "alifático" significa cualquier resto hidrocarbonado, y puede contener partes lineales, ramificadas, y cíclicos, y puede ser saturado o insaturado.

El término "alquilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2-, o 3-butenilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo acetilénicamente insaturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2-, o 3-butinilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo, -O-alquenilo, o -O-alquinilo. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(haloalquilo). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, tribromometoxi y similares.

"Haloalquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno o más mismos o diferentes átomos de halógeno.

"Hidroxialquilo" significa un alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con uno, dos, o tres grupos hidroxí; por ejemplo, hidroximetilo, 1 o 2-hidroxietilo, 1,2-, 1,3-, o 2,3-dihidroxipropilo, y similares.

El término "alcanoilo" se refiere a -C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, o -C(O)-alquinilo.

"Alquiltio" significa un grupo -S-(alquilo) o un grupo -S-(cicloalquilo sin sustituir). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, y similares.

El término "cíclico" se refiere a cualquier sistema de anillos con o sin heteroátomos (N, O, o S(O)_{0-2}), y que puede ser saturado, parcialmente saturado, o insaturado. Los sistemas de anillos se pueden enlazar y pueden incluir anillos fusionados. El tamaño de

los sistemas de anillos puede describirse mediante expresiones como "cíclico_{x-y}", lo que significa un sistema de anillo cíclico que puede tener de x a y átomos de anillo. Por ejemplo, el término "carbocíclico₉₋₁₀" significa un sistema de anillos bicíclico carbocíclicos condensado de 5,6 o 6,6 que puede ser saturado, insaturado o aromático. También significa un fenilo fusionado a un grupo carbocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros. Ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4 tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, y similares.

El término "carbocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene solamente átomos de carbono en el anillo(s) sin tener en cuenta la aromaticidad. Un carbocíclico monocíclico de 3-10 miembros significa carbocíclicos monocíclicos o bicíclicos condensados químicamente factibles que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Del mismo modo, un anillo carbocíclico de 4-6 miembros significa restos de anillos carbocíclicos monocíclicos que tienen de 4 a 6 carbonos en el anillo, y un carbocíclico de 9-10 miembros significa restos de anillos carbocíclicos bicíclicos condensados que tiene 9 a 10 carbonos en el anillo.

El término "cicloalquilo" significa un resto de anillo alifático no aromático monocíclico, bicíclico, o policíclico de carbono de 3 a 12 carbonos. Cicloalquilo puede ser bicicloalquilo, policicloalquilo, en puente, o espiroalquilo. Uno o más de los anillos pueden contener uno o más dobles enlaces pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, y similares.

El término "carbocíclico no saturado" significa cualquier cicloalquilo que contiene al menos un enlace doble o triple. El término "cicloalquenilo" significa un cicloalquilo que tiene al menos un doble enlace en el resto de anillo.

Los términos "bicicloalquilo" y "policicloalquilo" significan una estructura que consta de dos o más restos cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Si los restos cicloalquilo tienen exactamente dos átomos en común se dice que está "fundido". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo [3.1.0]hexilo, perhidronaftilo, y similares. Si los restos cicloalquilo tienen más de dos átomos en común se dice que son "puenteados". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptilo("norbornilo"), biciclo [2.2.2]octilo, y similares.

El término "espiroalquilo" significa una estructura que consta de dos restos cicloalquilo que tienen exactamente un átomo en común. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a espiro[4.5]decilo, espiro[2.3]hexilo, y similares.

El término "aromático" significa un anillo plano que contienen restos de electrones $4n + 2$ pi, donde n es un número entero.

El término "arilo" se refiere a restos aromáticos que contienen solamente átomos de carbono en su sistema de anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo, y

antraceno. Los términos "aril-alquilo" o "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a cualquier grupo alquilo que forma una porción de puente con un arilo terminal.

"Aralquilo" significa alquilo que está sustituido con un grupo arilo como se ha definido anteriormente; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{fenil}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{fenil}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{fenil}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{fenil}$, y similares, y derivados de los mismos.

El término "heterocíclico" significa un resto de anillo cíclico que contiene al menos un heteroátomo (N, O, o $\text{S}(\text{O})_{0-2}$), incluyendo heteroarilo, heterocicloalquilo, incluyendo los anillos heterocíclicos insaturados.

El término "heterocicloalquilo" significa un resto de anillo no aromático monocíclico, bicíclico, o heterocíclico policíclico de 3 a 12 átomos en el que el anillo contiene al menos un anillo que tiene uno o más heteroátomos. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones π completamente conjugados. Ejemplos, sin limitación, de los anillos de heterocicloalquilo incluyen azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, azepano, 1,4-diazapano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahydropiridina y similares. Otros ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. De este modo, 1-óxido de tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, 1-óxido de tetrahydrotiopirano, tetrahydrotiopirano-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido, y tiazolidina-1,1-dióxido también se consideran anillos heterocicloalquilo. El término "heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos condensados y puede incluir un anillo carbocíclico que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo benceno, para formar anillos heterocicloalquilo benzocondensados. Por ejemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina y similares. El término "heterocicloalquilo" también incluye heterobicicloalquilo, heteropolicicloalquilo, o heteroespiroalquilo, que son bicicloalquilos, policicloalquilos, o espiroalquilos, en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, y S. Por ejemplo, 2-oxa-espiro[3,3]heptano, 2,7-díaza-espiro[4.5]decano, 6-oxa-2-tia-espiro[3.4]octano, octahidropirrolo[1,2-a]pirazina, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octano, y similares, son tales heterocicloalquilos.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados incluyen, pero no se limitan a oxiranilo, tianilo, aziridinilo, oxetanilo, tianilo, azetidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tieazepanilo, 1,4-diazepanilo.

Los grupos heterocíclicos no arilo incluyen sistemas saturados e insaturados y pueden incluir grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Recitación de azufre del anillo se entiende que incluye el sulfuro, sulfóxido o sulfona cuando sea posible. Los grupos heterocíclicos incluyen también sistemas de 4-10 miembros parcialmente insaturado o totalmente saturado de anillo, por ejemplo, anillos simples de 4 a 8 átomos de tamaño y sistemas de anillos bicíclicos aromáticos, incluyendo anillos arilo o heteroarilo de 6 miembros fusionado a un anillo no aromático. También se incluyen sistemas de anillo de 4-6 miembros ("heterocíclicos de 4-6 miembros"), que incluyen heteroarilos de 5-6 miembros, e incluyen grupos tales como azetidino y piperidino. Los heterocíclicos pueden unidos por heteroátomos, cuando ello es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Otros heterociclos incluyen imidazo(4,5-b)piridin-3-ilo y benzoimidazol-1-ilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6 -tetrahidropiridinil, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, y similares.

El término "heterocíclico insaturado" significa un heterocicloalquilo que contiene al menos un enlace insaturado. El término "heterobicycloalquilo" significa una estructura bicycloalquilo en la que al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo. El término "heteroespiroalquilo" significa una estructura espiroalquilo en la que al menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo.

Los ejemplos de grupos heteroalíclicos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a: 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" significan un resto de anillo heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico, o policíclico que contiene de 5-12 átomos. Ejemplos de tales anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo. Los términos "heteroarilo" también incluyen anillos de heteroarilo con sistemas fusionados de anillos carbocíclicos que son parcialmente o totalmente insaturados, como un anillo de benceno, para formar un heteroarilo benzocondensado. Por ejemplo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, indazol, imidazo[1,2-a]piridina, 3-metil-2-

oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il, 2-metil-2H-indazol-5-ilo, 3-metilimidazo[1,5-a]piridina, 2-metil-1H-benzo[d]imidazol, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina, y similares. Además, los términos "heteroarilo" incluyen sistemas de anillo fusionados de 5-6, 5-5, 6-6, que poseen opcionalmente un átomo de nitrógeno en una unión de anillo. Ejemplos de tales anillos hetarilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolopirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[4,5-b]piridina, pirrolo[2,1 -f][1,2,4]triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos a otros grupos a través de sus átomos de carbono o el heteroátomo si es aplicable. Por ejemplo, pirrol puede ser conectado en el átomo de nitrógeno o en cualquiera de los átomos de carbono.

Los heteroarilos incluyen, por ejemplo, monocíclico de 5 y 6 miembros tales como pirazinilo y piridinilo, y restos de anillos bicíclicos fusionados de 9 y 10 miembros, tales como quinolinilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen quinolin-4-ilo, 7-metoxi-quinolin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo y piridin-2-ilo. Otros ejemplos de heteroarilo incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, y similares. Ejemplos de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen, tiofenilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4 -oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,4 oxadiazolilo, 1,2,5-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridina, y similares.

"Heteroaralquilo" significa un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, que está sustituido con un grupo heteroarilo; por ejemplo, $-\text{CH}_2$ piridinilo, $-(\text{CH}_2)_2$ pirimidinilo, $-(\text{CH}_2)_3$ imidazolilo, y similares, y derivados de los mismos.

Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es uno que es suficientemente estable para ser unido a un compuesto de la invención, se formula en una composición farmacéutica y se administra posteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa -2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia -2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, tetrazolilo 1-tia-3,4-diazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo.

Ejemplos de grupos de anillo heteroarilo condensados incluyen, pero no se limitan a: benzoduranilo, benzotiofenilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b] piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3, 2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo,

imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4, 3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5- a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, azaquinazoline, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6- naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirimido[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo.

"Ariltio" significa un grupo -S-arilo o un grupo -S-heteroarilo, como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, y similares y derivados de los mismos.

El término "heterocíclico de 9-10 miembros" significa un resto de anillo heterocíclico fusionado bicíclico de 5,6 o 6,6, que puede ser saturado, insaturado o aromático. El término "heterocíclico bicíclico fusionado de 9-10 miembros " también significa un fenilo condensado a un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, benzoxazolilo, 3H-imidaz [4,5-c]piridinilo, dihidroftazinilo, 1H-imidazo[4,5-c] piridin-1-ilo, imidazo[4,5-b]piridilo, 1,3-benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromanilo, isocromanilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidilo, 1,3-benzotiazolilo , 1,4,5,6 tetrahidropiridazilo, 1,2,3,4,7,8hexahidropteridinil, 2-tioxo-2,3,6,9-tetrahidro-1H-purin-8-ilo, 3,7-dihidro- 1H-purin-8-ilo, 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2H-cromenilo, cromanilo, 3,4-dihidroftalazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropteridin-ilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-ilo, 1,3-dimetil-6-oxo-2-tioxo-2,3, 6,9-tetrahidro-1H-purinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-5H-1,3-tiazolo[3,2-a]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinazolinilo, 4-oxochromanil, 1,3-benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, purinilo, furilpiridil, tiofenilpirimidilp, tiofenilpiridilo, pirrolilpiridil, oxazolilpiridil, tiazolilpiridilo, imidazolilpiridil 3,4-dihidropirimidin-1-ilo, quinoliil, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pirazolilo[3,4]piridina, 1,2-dihidroisoquinolinilo, cinolinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenil-2-ilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina , 4,8-dihidroxi-quinolinilo, 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolinilo, 4-fenil-[1,2,3]tiadiazolilo, y similares.

El término "ariloxi" significa un grupo -O-arilo o un grupo -O-heteroarilo, como se define aquí. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y similares, y derivados de los mismos.

El término "oxo" significa un compuesto que contiene un grupo carbonilo. Una persona versada en la técnica entiende que un "oxo" requiere un segundo enlace desde el átomo al que está unido el oxo.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Acilo" significa un grupo $-C(O)R$ grupo, en donde R se puede seleccionar del grupo no limitante de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido, trihalometilo, cicloalquilo no sustituido, arilo, o cualquier otro sustituyente adecuado.

"Tioacilo" o "tiocarbonilo" significa un grupo $R-C(S)-$, con R como se define anteriormente.

El término "grupo protector" significa un grupo químico adecuado que se puede unir a un grupo funcional y se retira en una etapa posterior para revelar el grupo funcional intacto. Ejemplos de grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., John Wiley and Sons (1991 and later editions); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995). El término "grupo protector de hidroxilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye Ac, CBZ, y varios grupos protectores de hidroxilo familiares para las personas versadas en la técnica, incluyendo los grupos mencionados en Greene.

El término "estructura lineal" significa un resto que tiene sustituyentes que no ciclan para formar un sistema de anillo. Un ejemplo representativo incluye, pero no se limita a, un compuesto que $-NR^5R^6$ en donde cualquiera de los átomos de " R^5 " y ningún átomo de " R^6 " no se conectan para formar un anillo.

Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original y no presentan problemas de seguridad o toxicidad insuperables.

El término "composición farmacéutica" significa un compuesto activo en cualquier forma adecuada para la administración efectiva a un sujeto, por ejemplo, una mezcla del compuesto y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en este documento, un "portador fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable" significa un portador o diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

El término "sustituido" y sustituciones contenidas en las fórmulas en la presente memoria se refiere a la sustitución de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura

dada con un radical especificado, o, si no se especifica, a la sustitución con cualquier radical químicamente factible. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de los grupos especificados, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición (seleccionados independientemente) a menos que se indique lo contrario. En algunos casos, dos posiciones en una estructura dada pueden estar sustituidas con un sustituyente compartido. Se entiende que las configuraciones químicamente imposibles o muy inestables no se desean o buscan, tal como la persona versada en la técnica apreciaría.

Los términos "tratar" y "tratamiento" significan invertir, aliviar, o inhibir el progreso del trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. "Prevención" significa tratamiento parcial o completo antes de que el trastorno o afección ocurra.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando, o como resultado la inhibición de la marcha o al menos inversión parcial de la condición.

RMN Resonancia magnética nuclear

MDP(S) Purificación por HPLC dirigida por masas (sistema)

LC/MS Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas

LDA Diisopropilamida de litio

tert-BuOH *tert*-Butanol

AcOH Ácido acético

CDI 1,1'-Carbonildiimidazol

DCE 1,1-Dicloroetano

DCM Diclorometano

DMF Dimetilformamida

THF Tetrahidrofurano

MeOH Metanol

EtOH Etanol

EtOAc Acetato de etilo

MeCN Acetonitrilo

DMSO Dimetilsulfóxido

Boc *tert*-Butiloxicarbonil

DME 1,2-Dimetoxietano

DMF N,N-Dimetilformamida

DIPEA Diisopropiletilamina

PS-DIEA Diisopropiletilamina apoyada por polímero

PS- PPh₃-Pd Pd (PPh₃)₄ apoyado por polímero

LAH Hidruro de litio y aluminio

EDC 1- (3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HATU: Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido HOBt HOBt 1-Hydroxybenzotriazole

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

SEM-Cl 2-(Trimetilsilil) etoximetilo

TBTU O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato

TEMPO 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-óxido

TFA (A) Ácido trifluoroacético (anhídrido)

TLC Cromatografía en capa fina

TMSCN Cianuro de trimetilsililo

min Minuto(s)

NMO N-óxido de N-metilmorfolina

h Hora(s)

d Día(s)

RT, R.T, r.t., r.t o rt., Temperatura ambiente

t_r tiempo de retención