MODULADORES DEL RECEPTOR BETA-3 ADRENÉRGICO DE UTILIDAD PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ELLOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (**Ia**) y a sus composiciones farmacéuticas que modulan la actividad del receptor beta-3 adrenérgico. Los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas están orientados a métodos útiles en el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico, tal como, insuficiencia cardíaca; rendimiento cardíaco en insuficiencia cardíaca; mortalidad, reinfarto y/u hospitalización en relación con insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca aguda; insuficiencia cardíaca descompensada aguda; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca congestiva severa; daño en los órganos asociado con insuficiencia cardíaca (por ejemplo, daño o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas del ritmo cardíaco y/o daño hepático); insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal; mortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio; mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción ventricular izquierda; insuficiencia ventricular izquierda; disfunción ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca de clase II en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase III en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase IV en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) <40% mediante ventriculografía con radionúclidos; LVEF ≤ 35% por ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular; y condiciones relacionadas a ellas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda es un rápido deterioro de la función cardíaca que puede causar anoxia de los tejidos (especialmente en el cerebro), lo que conduce a la muerte. La insuficiencia cardíaca aguda puede ocurrir en individuos previamente asintomáticos (por ejemplo, personas con edema pulmonar o shock cardiogénico), o en individuos con una exacerbación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica.

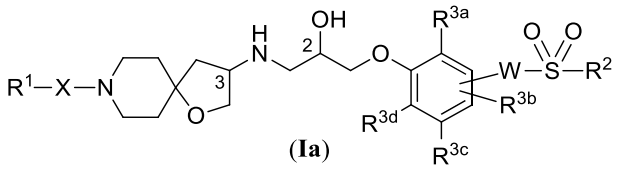
En el corazón sano, las acciones de los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos son dominantes y actúan a través de una vía acoplada a Gs para aumentar la fuerza y la frecuencia de la contracción de miocardio, mientras que los receptores beta-3 adrenérgicos actúan a través de una vía eNOS acoplada a Gi para ejercer efectos inotrópicos negativos débiles. En el corazón con insuficiencia los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos están regulados descendentemente o desensibilizados, mientras que los receptores beta-3 adrenérgicos están regulados ascendentemente, lo que enfatiza los efectos negativos del agonismo de beta-3 sobre la contractilidad cardíaca. *Morimoto, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286: H2425-H2433, 2004; Kulandavelu, J Am College Cardiology 59(22): 1988-90, 2012*.

En individuos que experimentan una insuficiencia cardíaca aguda, el objetivo a corto plazo es aumentar la contractilidad y mejorar el estado hemodinámico. El estándar actual de atención para la insuficiencia cardíaca aguda incluye la administración de inótropos, que son agentes que alteran la fuerza o la energía de las contracciones cardíacas. Estos agentes se administran típicamente en un entorno de cuidados intensivos mediante inyección continua. Los ejemplos de tales agentes incluyen adrenalina, dobutamina, dopamina, levosimendano y noradrenalina. Sin embargo, la mejoría inicial en la contractilidad que estos agentes proporcionan puede ir seguida de una mortalidad acelerada. *Katz AM y Konstam MA, Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott, Williams & Wilkins, 2nd edition, 1999*. La excesiva mortalidad que sigue a la administración de estos

agentes ha sido vinculada a una taquicardia incrementada y a un mayor consumo de oxígeno por el miocardio, lo que conduce a arritmia y a isquemia de miocardio *Francis et al., J Am College of Cardiology 63(20): 2069-2078, 2014.*

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención comprende ciertos derivados de 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il-aminopropanil-éter seleccionados de los compuestos de la fórmula (**Ia**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ia**)

en donde:

X es $-SO_2-$, -C(=O)- o $-CH_2C(=O)-$;

W está ausente o alquileno C_1-C_3;

R^1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo, y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -Y-cicloalquilo C_3-C_7, -Y-alquilen C_1-C_6-Z, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo;

Y se selecciona, de modo independiente: -O-, -NH- y -N-(alquilo C_1-C_4)-;

Z se selecciona, de modo independiente: hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, amino, alquil C_1-C_6-amino y dialquil C_2-C_6-amino;

R^2 se selecciona de: alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo C_3-C_7, ciano, halocicloalquilo

C_3-C_7, hidroxilo y oxo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno.

Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos seleccionados de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de unidad de dosis y un kit; donde cada uno comprende un compuesto de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprende la etapa de mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar a un paciente hipotenso, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un paciente con hipotensión limítrofe, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar a un paciente normotenso, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar a un paciente hipertenso, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para tratar a un paciente después de un infarto de miocardio, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente hipotenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente con hipotensión limítrofe.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente normotenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente hipertenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente después de un infarto de miocardio.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar un paciente hipotenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención;

productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar un paciente con hipotensión limítrofe.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar a un paciente normotenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar a un paciente hipertenso.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para usar en un método para tratar a un paciente después de un infarto de miocardio.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico se selecciona de la lista que consiste en: insuficiencia cardíaca; rendimiento cardíaco en insuficiencia cardíaca; mortalidad, reinfarto, y/u hospitalización en relación con insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca aguda; insuficiencia cardíaca descompensada aguda; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca congestiva severa; daño en los órganos asociado con insuficiencia cardíaca (por ejemplo, daño o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas del ritmo cardíaco, y/o daño hepático); insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal; mortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio; mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o disfunción ventricular izquierda; insuficiencia ventricular izquierda; disfunción ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca de clase II en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase III en base al sistema de clasificación de la New York

Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase IV en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); LVEF < 40% por ventriculografía de radionúclidos; y LVEF ≤35% por ecocardiografía o angiografía ventricular de contraste.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es rendimiento cardíaco reducido en insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es mortalidad, reinfarto, y/u hospitalización en relación con insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca aguda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca congestiva.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca congestiva severa.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es daño en los órganos asociado con insuficiencia cardíaca (por ejemplo, daño o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas del ritmo cardíaco, y/o daño hepático).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es mortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o disfunción ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es disfunción ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase II en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase III en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase IV en base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) < 40% por ventriculografía de radionúclidos.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) $\leq$35% por ecocardiografía o angiografía ventricular de contraste.

Se describen en la presente antagonistas del receptor beta-3 adrenérgico que son de

utilidad para reforzar la contractilidad del corazón. Estos compuestos son selectivos del receptor beta-3 adrenérgico y tienen un mecanismo de acción distinto que difiere de los inótropos prescritos en la actualidad con efectos cardiotóxicos conocidos.

Como la mayor actividad del receptor beta-3 adrenérgico se conoce porque inhibe la contractilidad el corazón con insuficiencia, se realizaron estudios para evaluar el efecto de los antagonistas del receptor beta-3 adrenérgico sobre la función contráctil. Como se describe en la presente, estos estudios demuestran que la inhibición del receptor beta-3 adrenérgico por los antagonistas del receptor beta-3 adrenérgico mejora la función de contractilidad y el estado hemodinámico en el corazón con insuficiencia. Hay una necesidad de nuevos agentes que incrementen la contractilidad cardíaca mientras evitan los efectos cardiotóxicos.

Estos y otros aspectos de la invención divulgados en la presente se establecerán con mayor detalle en la medida en que proceda la divulgación de la patente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra un esquema sintético general para la preparación de medicamentos útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**), en donde PG^1 (es decir, el Grupo Protector 1) puede ser una variedad de grupos protectores conocidos del experto en la técnica, tales como, un grupo benciloxi carbamato.

La **Figura 2** muestra un esquema sintético general para la preparación de medicamentos útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**), en donde PG^1 (Grupo Protector 1) y PG^2 (Grupo Protector 2) pueden ser una variedad de grupos protectores conocidos del experto en la técnica, tales como, un grupo benciloxi carbamato (Cbz) y un grupo *ter*-butoxicarbonilo (BOC). En determinados casos, PG^1 y PG^2 son diferentes y son grupos protectores ortogonales, tales como, PG^1 es Cbz y PG^2 es BOC.

La **Figura 3** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos

intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 4** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**). PG^1 y PG^2 son grupos protectores tales como, BOC (*ter*-butiloxicarbonilo), Cbz (carboxibencilo o alternativamente denominados benciloxi carbamato) y similares.

La **Figura 5** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 6** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**) mediante el uso de un oxirano quiral.

La **Figura 7** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**) mediante el uso de un oxirano quiral y un compuesto intermediario amina quiral (ver la **Figura 2**).

La **Figura 8** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**) mediante el uso de un oxirano quiral y un compuesto intermediario amina quiral (ver la **Figura 2**).

La **Figura 9** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**) mediante el uso de un oxirano quiral y un compuesto intermediario amina quiral (ver la **Figura 2**).

La **Figura 10** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**) mediante el uso de un oxirano quiral y un compuesto intermediario amina quiral (ver la **Figura 2**).

La **Figura 11** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos

intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 12** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 13** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**). Se da por entendido que es posible utilizar uno o más compuestos intermediarios quirales en el esquema para proporcionar compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 14** muestra tres esquemas sintéticos generales para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde X es $-SO_2-$, -C(=O)-, y $-CH_2C(=O)-$. Se da por entendido que los compuestos intermediarios pueden ser compuestos quirales de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 15** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos intermediarios útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 16** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos intermediarios útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 17** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos intermediarios útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 18** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos intermediarios útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (**Ia**).

La **Figura 19** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde R^1 es $-Ar^1-Ar^2$. Se da por entendido que

Ar^1 y Ar^2 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos descritos en la presente.

La **Figura 20** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde R^1 es $-Ar^1-Ar^2$. El esquema muestra específicamente Ar^2 sustituido con por lo menos $-CH_2OH$ o $-CH_2NH$-alquilo C_1-C_6. Se da por entendido que Ar^1 y Ar^2 (con la exclusión del átomo de anillo para Ar^2 que está ligado a sea $-CH_2OH$ o $-CH_2NH$-alquilo C_1-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos descritos en la presente.

La **Figura 21** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde R^1 es $-Ar^1-Ar^2$. El esquema muestra específicamente Ar^2 sustituido con por lo menos $-CH_2NH_2$. Se da por entendido que Ar^1 y Ar^2 (con la exclusión del átomo de anillo para Ar^2 que está ligado a $-CH_2NH_2$) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos descritos en la presente.

La **Figura 22** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (Ia) en donde R^1 es $-Ar^1-Ar^2$. El esquema muestra específicamente Ar^2 sustituido con por lo menos $-C(=O)H$ o $-CH_2NH$-alquilo C_1-C_6. Se da por entendido que Ar^1 y Ar^2 (con la exclusión del átomo de anillo para Ar^2 que está ligado a sea $-C(=O)H$ o $-CH_2NH$-alquilo C_1-C_6) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos descritos en la presente.

La **Figura 23** muestra un esquema sintético general para la preparación de determinados compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde R^1 es 4-hidroxi-quinolin-3-il (o un tautómero relacionado con el mismo, tal como, 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3(-il) o 1-(alquil C_1-C_6)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, tales como, 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo. Se da por entendido que R^{23a}, R^{23b}, R^{23c}, y R^{23d} pueden ser alcoxi-C_1-C_6, alquilo- C_1-C_6 , amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo, y cada uno de los

siguientes: alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo-C_3-C_7 puede esta sustituido, con uno o más sustituyentes seleccionados entre: amino, alcoxi-C_1-C_6, alquil-C_1-C_6 carboxamida, Y-cicloalquilo-C_3-C_7, -Y-alquileno-C_1-C_6-Z, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo, en donde Y y Z son como se define en la presente.

La **Figura 24** muestra un esquema sintético general para introducir R^2 en los Compuestos de la fórmula (**Ia**) en donde W es un enlace.

La **Figura 25** muestra el esquema para la administración de compuestos de la presente invención en ratas normales en el **Ejemplo 4**.

La **Figura 26** muestra el esquema para la administración de compuestos de la presente invención en ratas con insuficiencia cardíaca en el **Ejemplo 4**.

La **Figura 27** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en ratas normales después de la administración del **compuesto 123** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 28** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en ratas normales después de la administración del **compuesto 310** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 29** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en ratas normales después de la administración del **compuesto 163** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 30** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en ratas normales después de la administración del **compuesto 154** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 31** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en ratas normales después de la administración del **compuesto 88** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 32** muestra la inhibición de efectos negativos de BRL sobre LVP en una rata con insuficiencia cardíaca después de la administración del **compuesto 88** (**Ejemplo 4**).

La **Figura 33A** muestra un ejemplo del efecto del **compuesto 88** en un perro antes de la insuficiencia cardíaca.

La **Figura 33B** muestra un ejemplo del efecto del **compuesto 88** en un perro después

de la insuficiencia cardíaca. La línea de trazos en horizontal en los gráficos es la presión LV de línea de base que indica la presencia de insuficiencia cardíaca (compárese las presiones de LV más bajas en la **Figura 33A** y la presión de LV de línea de base en la **Figura 33B**).

La **Figura 34** muestra el efecto del **compuesto 88** sobre la hemodinámica y sobre la contractilidad LV en perros normales (n=4).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Por razones de claridad y de coherencia se utilizarán las siguientes definiciones a lo largo de este documento patente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "**administrar**" se refiere a la proporción de un compuesto de la invención o de otra terapia, remedio o tratamiento al individuo que necesite el tratamiento en una forma que pueda ser introducida en el cuerpo de dicho individuo en una forma terapéuticamente útil y en una cantidad terapéuticamente útil, que incluye sin limitación: formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones y similares; formas de dosificación inyectables, tales como IV, IM o IP; y similares, formas de dosificación transdérmicas, que incluye cremas, jaleas, polvos o parches; formas de dosificación bucal; polvos inhalables, aerosoles, suspensiones y similares; y supositorio rectales. Un practicante de la salud puede proporcionar de manera directa un compuesto a un individuo en la forma de una muestra, o puede proporcionar indirectamente un compuesto a un individuo mediante la proporción de una prescripción oral o escrita para el compuesto. Asimismo, por ejemplo, un individuo puede obtener un compuesto por sí mismo sin necesidad de involucrar un practicante de la salud. Cuando el compuesto ha de ser administrado al individuo, el cuerpo es transformado de alguna manera por el compuesto. Cuando se proporciona el compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes adicionales, se entiende que el término "administración" incluye el compuesto y que se administran otros agentes al mismo tiempo o en

momentos distintos. Cuando los agentes de una combinación se administran simultáneamente, se los puede administrar juntos en una única composición, o se los puede administrar por separado.

El término "**antagonista**", tal como se utiliza en el presente, se refiere a una parte que puede unirse de manera competitiva al receptor beta-3 adrenérgico como un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero no activa ni reduce de manera sustancial la respuesta intracelular en comparación con un agonista, y puede por ello inhibir las respuestas intracelulares por un agonista o agonista parcial. Un "antagonista" no disminuye la respuesta intracelular de línea de base, o solamente lo hace en un grado desdeñable, en ausencia de un agonista o de un agonista parcial.

El término "**composición**" se refiere a un compuesto o a una de sus formas cristalinas, que incluye sin limitación, sales, solvatos e hidratos de un compuesto de la presente invención, en combinación con por lo menos un componente adicional tal como una composición obtenida/preparada durante la síntesis, formulación preliminar, ensayos en proceso (por ejemplo, **TLC**, **HPLC**, muestras de **RNM**), y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término "**hidrato**" se refiere a un compuesto de la invención o a una de sus sales que además incluye una cantidad, estequiométrica o no estequiométrica, de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Las expresiones "**que necesite un tratamiento**" y "**que lo necesite**", cuando se refieren a un tratamiento, se utilizan de manera intercambiable de manera de referirse a una evaluación hecha por un profesional de la salud (por ejemplo, médico, enfermera, enfermero, etc., en el caso de seres humanos, veterinarios en el caso de animales, lo que incluyen mamíferos no humanos) de que un individuo o animal requiere un tratamiento o se beneficiará de él. Este criterio se efectúa sobre la base de una variedad de factores que forman parte de la pericia de un proveedor de la salud, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo o animal está

enfermo, o se enfermará, como resultado de una enfermedad, condición o trastorno que pueda ser tratado mediante los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden utilizarse de una manera protectora o preventiva, o los compuestos de la invención pueden utilizarse para aliviar, inhibir u ocasionar una mejoría en, la enfermedad, condición o trastorno.

El término "**individuo**" se refiere a cualquier animal, mamíferos inclusive, tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, porcinos, ganado, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas formas de realización, el término "individuo" se refiere a un ser humano.

La expresión "**composición farmacéutica**" se refiere a una composición específica que comprende por lo menos un ingrediente activo, que incluye sin limitación: sales, solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención, siendo la composición adecuada para ser utilizada en la investigación para obtener un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). El experto en la técnica comprenderá y apreciará las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado sobre la base de las necesidades del proveedor de la salud.

La expresión "**sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables**", cuando se refiere a uno o más compuestos descritos en la presente, comprende solvatos y/o hidratos, farmacéuticamente aceptables, del o de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables del o de los compuestos, como también solvatos y/o hidratos, farmacéuticamente aceptables, de las sales farmacéuticamente aceptables del o de los compuestos. También se da por entendido que cuando se utiliza la expresión "solvato e hidrato farmacéuticamente aceptables" o la expresión "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables" con referencia a uno o más compuestos descritos en el presente que son sales, abarca los solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de tales sales. El experto en la técnica también comprenderá

que los hidratos son un subgénero de los solvatos.

El término “**prescribir**” se refiere a ordenar, autorizar o recomendar la utilización de un fármaco o de otra terapia, remedio o tratamiento. En algunas formas de realización, un proveedor de la salud asesora, recomienda, o autoriza, verbalmente, la utilización de un compuesto, régimen de dosificación u otro tratamiento, a un individuo. El proveedor de la salud puede proporcionar o no una descripción escrita para el compuesto, régimen de dosificación o tratamiento. Además, el proveedor de la salud puede proporcionar o no del compuesto o tratamiento al individuo. Por ejemplo, el proveedor de la salud puede asesorar al individuo acerca de dónde obtener el compuesto sin proporcionar el compuesto. En algunas formas de realización, un proveedor de la salud puede proporcionar una prescripción escrita para el compuesto, régimen de dosificación o tratamiento al individuo. Una prescripción puede estar descrita sobre papel o ser grabada en medios electrónicos. Además, una prescripción puede ser transmitida (oralmente) o ser comunicada por fax (en forma escrita) a una farmacia o dispensario. En algunas formas de realización, al individuo se le entrega una muestra del compuesto o tratamiento. Tal como se utiliza en la presente, la entrega de una muestra de un compuesto constituye una prescripción implícita para el compuesto. Diferentes sistemas de provisión de la salud en todo el mundo utilizan diferentes métodos para prescribir y administrar compuesto o tratamientos, y estos métodos están abarcados por la presente divulgación.

La expresión “**proveedor de la salud**” puede incluir por ejemplo, un médico/a, enfermera/o, u otro proveedor de la salud que puede prescribir o administrar compuestos (fármacos) para los trastornos divulgados en la presente. Además, la expresión “proveedor de la salud” puede incluir cualquiera que puede recomendar, prescribir, administrar o impedir que un individuo reciba un compuesto o fármaco, lo que incluye, por ejemplo, un profesional de seguros.

Los términos “**prevenir**” y “**prevención**” se refieren a la eliminación o reducción de la presentación o iniciación de uno o más síntomas asociados con un trastorno en particular. Por

ejemplo, los términos “prevenir” y “prevención” pueden referirse a la administración de la terapia sobre una base preventiva a un individuo que en última instancia puede manifestar por lo menos uno de los síntomas de un trastorno pero que todavía no lo ha hecho. Los individuos de este tipo pueden identificarse sobre la base de factores de riesgo de los que se sabe que están relacionados con la subsiguiente ocurrencia de la enfermedad, tales como la presencia de un biomarcador. Como alternativa, la terapia preventiva puede administrarse como una medida preventiva sin identificación preliminar de un factor de riesgo. El retardo de la presentación de por lo menos un episodio y/o síntoma del trastorno también puede considerarse como prevención o profilaxis.

El término “**solvato**”, tal como se lo utiliza en la presente se refiere a un compuesto de la invención o sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica, de un solvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para ser administrados a seres humanos en cantidades vestigiales.

Los términos “**tratar**” y “**tratamiento**” se refieren a la administración de una terapia a un individuo que ya manifieste, o haya manifestado anteriormente, por lo menos un síntoma de una enfermedad, trastorno o condición, dependencia o comportamiento. Por ejemplo, el término “tratar” puede incluir cualquiera de los siguientes con respecto a una enfermedad, trastorno, condición, dependencia o comportamiento: aliviar, disminuir, ocasionar una mejoría, inhibir (por ejemplo, detener el desarrollo), morigerar o causar la regresión. El término “tratamiento” también puede incluir tratar los síntomas, prevenir síntomas adicionales, prevenir la causa fisiológica de los síntomas, o detener los síntomas (sea profilácticamente y/o terapéuticamente) de una enfermedad, trastorno, condición, dependencia o comportamiento. Por ejemplo, el término “tratar”, con referencia a un trastorno, significa una reducción de la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno en particular. Por ello, el tratamiento de un trastorno no

implica necesariamente una reducción de la gravedad de todos los síntomas asociados con un trastorno; tampoco significa necesariamente una reducción completa de la gravedad de uno o más síntomas asociados con un trastorno.

La expresión "**cantidad terapéuticamente efectiva**" se refiere a la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que suscita la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que desea obtener un individuo, investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro clínico o proveedor de la salud, que puede incluir uno o más de los siguientes:

(1) prevenir el trastorno, por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno, pero que todavía no haya experimentado ni desplegado la patología o sintomatología relevantes;

(2) inhibir el trastorno, por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que presente la patología o sintomatología relevantes (es decir, impedir el desarrollo ulterior de la patología y/o de la sintomatología); y

(3) ocasionar una mejoría en el trastorno, por ejemplo, ocasionar una mejoría en una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o presente la patología o sintomatología relevantes (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

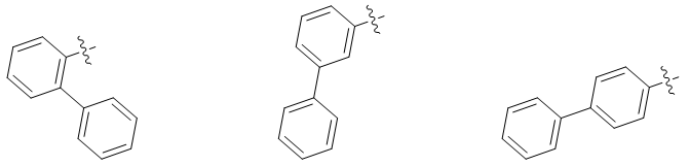
La expresión "**alquenilo C_2-C_6**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos en donde al menos está presente un enlace doble de carbono-carbono. Algunas formas de realización contienen 2 a 5 carbonos. Algunas formas de realización contienen 2 a 4 carbonos. Algunas formas de realización contienen 2 a 3 carbonos. Algunas formas de realización contienen 2 carbonos (es decir, -CH=CH_2). Tanto los isómeros E como Z están comprendidos por el término "**alquenilo.**" Además, el término "**alquenilo**" incluye *di*- y *tri*-alquenilos.

Las expresiones "**alquileno C_1-C_6**" y "**alquileno C_1-C_4**" se refiere a un radical divalente

alifático saturado lineal o ramificado que tiene la cantidad definida de carbonos, 1 a 6 átomos de carbono o 1 a 4 átomos de carbono respectivamente. Algunas formas de realización contienen 1 a 2 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 a 5 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 a 4 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 a 3 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 o 2 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 átomo de carbono (es decir, $-CH_2-$). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, *s*-butileno, isobutileno, *t*-butileno, pentileno, isopentileno, *t*-pentileno, neopentileno, 1-metilbutileno [es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutileno [es decir, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], *n*-hexileno, y similares.

La expresión "**amino**" se refiere al grupo $-NH_2$.

La expresión "**arilo**" se refiere a un sistema de anillos que contiene 6 a 12 átomos de carbono que pueden contener un anillo simple, dos anillos fusionados o dos anillos unidos por un enlace simple (es decir, bifenilo) y en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, bifenilo, indanilo, tetrahidronaftalenilo, naftalenilo, y similares. Los ejemplos de bifenilo incluyen: [1,1'-bifenil]-2-il (es decir, bifenil-2-ilo), [1,1'-bifenil]-3-ilo (es decir, bifenil-3-ilo) o [1,1'-bifenil]-4-ilo (es decir, bifenil-4-ilo) con las siguientes estructuras, respectivamente:



[1,1'-bifenil]-2-ilo [1,1'-bifenil]-3-ilo [1,1'-bifenil]-4-ilo

Cuando un sustituyente está presente en el anillo arilo, el sustituyente se puede unir en cualquier carbono del anillo disponible.

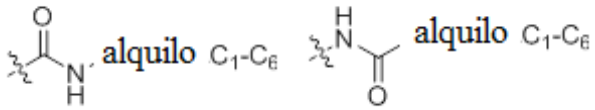
La expresión "**alcoxi C_1-C_6**" se refiere a un radical que comprende un grupo alquilo C_1-C_6 unido directamente con un átomo de oxígeno, en donde alquilo C_1-C_6 tiene la misma definición hallada en la presente. Algunas formas de realización contienen 1 a 5 carbonos (es

decir, alcoxi C_1-C_5). Algunas formas de realización contienen 1 a 4 carbonos (es decir, alcoxi C_1-C_4). Algunas formas de realización contienen 1 a 3 carbonos (es decir, alcoxi C_1-C_3). Algunas formas de realización contienen 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, isobutoxi, *s*-butoxi, y similares.

La expresión "**alquilo C_1-C_6**" se refiere a un radical carbonado lineal o ramificado con 1 a 6 carbonos. Algunas formas de realización son 1 a 5 carbonos (es decir, alquilo C_1-C_5), algunas formas de realización son 1 a 4 carbonos (es decir, alquilo C_1-C_4), algunas formas de realización son 1 a 3 carbonos (es decir, alquilo C_1-C_3) y algunas formas de realización son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, isopentilo, *ter*-pentilo, *neo*-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutilo [es decir, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], *n*-hexilo, y similares.

La expresión "**alquil C_1-C_6-amino**" se refiere a mean a radical que comprende un grupo alquilo C_1-C_6 unido a un grupo NH, en donde el alquilo C_1-C_6 tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Algunas formas de realización son "alquil C_1-C_2-amino". Algunos ejemplos incluyen metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *s*-butilamino, isobutilamino, *t*-butilamino, y similares.

La expresión "**alquil C_1-C_6-carboxamida**" se refiere a un grupo alquilo C_1-C_6 simple unido con el carbono o el nitrógeno de un grupo amida, en donde alquilo C_1-C_6 tiene la misma definición que la hallada en la presente. El grupo alquil C_1-C_6-carboxamida puede estar representado por lo siguiente:



Los ejemplos incluyen *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida,

N-isopropilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-*s*-butilcarboxamida, *N*-isobutilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida, y similares.

La expresión “**ciano**” se refiere al grupo -CN.

La expresión “**cicloalquilo C_3-C_7**” se refiere a un radical de anillos saturados que contiene 3 a 7 carbonos. Algunas formas de realización contienen 3 a 6 carbonos. Algunas formas de realización contienen 3 a 5 carbonos. Algunas formas de realización contienen 5 a 7 carbonos. Algunas formas de realización contienen 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

La expresión “**dialquil C_2-C_6-amino**” se refiere a un radical que comprende un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes siempre que los dos grupos alquilo no excedan un total de 6 átomos de carbono entre los dos grupos alquilo. Algunas formas de realización son dialquil C_2-C_4-amino. Algunos ejemplos incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilbutilamino, metilpentilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino, y similares.

La expresión “**haloalquil C_1-C_6-amino**” se refiere a un radical que comprende un grupo haloalquilo C_1-C_6 unido con un grupo NH, en donde haloalquilo C_1-C_6 tiene el mismo significado que el descrito en la presente. Algunas formas de realización son “haloalquil C_1-C_2-amino.” Algunos ejemplos incluyen 2-fluoroetilamino, 2,2,2-trifluoroetilamino, (1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino, 3,3,3-trifluoropropilamino, 2,2,2-trifluoropropilamino, y similares.

La expresión “**haloalquilo C_1-C_6**” se refiere a un radical que comprende un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más halógenos, en donde el alquilo C_1-C_6 tiene la misma definición que la hallada en la presente. El haloalquilo C_1-C_6 puede estar completamente sustituido, en cuyo caso puede estar representado por la fórmula C_nL_{2n+1}, en donde L es un halógeno y “n” es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando más de un halógeno está presente, entonces pueden ser iguales o

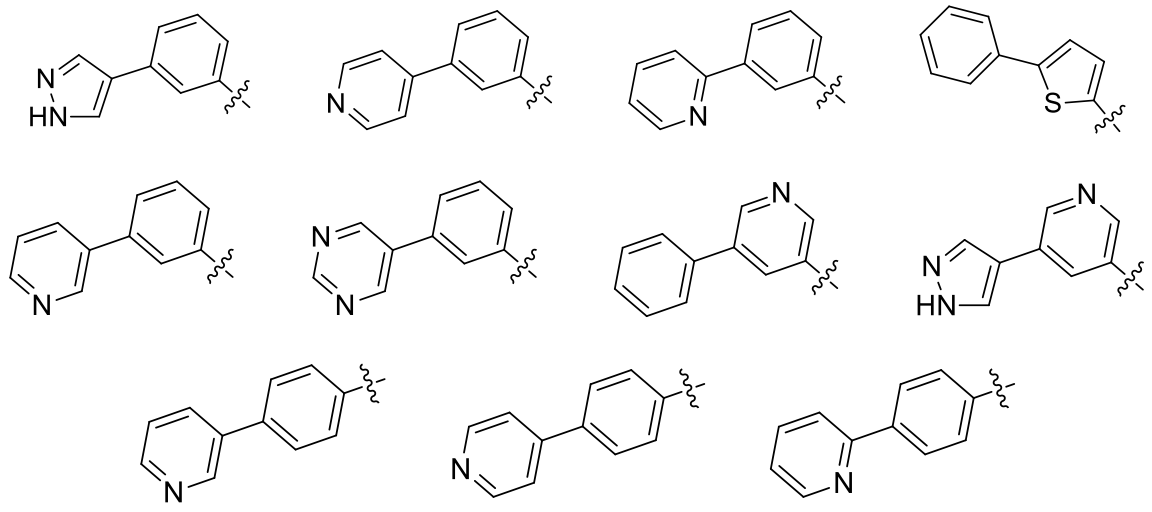
diferentes y seleccionados de: flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas formas de realización, haloalquilo contiene 1 a 5 carbonos (es decir, haloalquilo C_1-C_5). En algunas formas de realización, haloalquilo contiene 1 a 4 carbonos (es decir, haloalquilo C_1-C_4). En algunas formas de realización, haloalquilo contiene 1 a 3 carbonos (es decir, haloalquilo C_1-C_3). En algunas formas de realización, haloalquilo contiene 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y similares.

La expresión "**halocicloalquilo C_3-C_7**" se refiere a un radical que comprende un grupo cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno o más halógenos, en donde cicloalquilo C_3-C_7 tiene la misma definición que la hallada en la presente. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen 2,2-difluorociclopropilo, 1-fluorociclopropilo, 4,4- difluorociclohexilo, y similares.

La expresión "**halógeno**" se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas formas de realización, halógeno es fluoro, cloro o bromo. En algunas formas de realización, halógeno es fluoro o cloro. En algunas formas de realización, halógeno es fluoro.

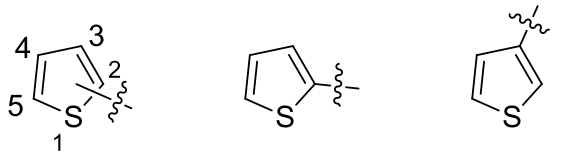
La expresión "**heteroarilo**" se refiere a un sistema de anillos que contiene 5 a 14 átomos de anillo que pueden contener un anillo simple, dos anillos fusionados, dos anillos unidos por un enlace simple o tres anillos fusionados y en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo como O, S y N, en donde N está opcionalmente sustituido con H, acilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 y al menos un anillo es aromático. Cuando un grupo heteroarilo está sustituido con un grupo oxo, el grupo oxo puede ser cualquier átomo de anillo disponible, por ejemplo, un carbono de anillo para formar un grupo carbonilo, un nitrógeno de anillo para formar un *N*-óxido y un azufre de anillo para formar ya sea un sulfóxido (es decir, -S(=O)-) o una sulfona (es decir, -$S(=O)_2$-). Algunas formas de realización contienen 5 a 6 átomos de anillo, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, y

similares. Algunas formas de realización contienen 8 a 14 átomos de anillo por ejemplo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo. fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 4*H*-benzo[1,3]dioxinilo, 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolinilo, 1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridinilo, 7,8-dihidro-5*H*-[1,6]naftiridinilo, 5,6-dihidro-8*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, y similares. Cuando el "heteroarilo" es un sistema de anillos que contiene dos anillos unidos por un enlace simple, se entiende que los dos anillos pueden estar unidos en cualquier carbono del anillo disponible o átomo de nitrógeno disponible. Algunas formas de realización incluyen 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 5-(fenil)piridin-3-ilo, 5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, (correspondiente a las siguientes estructuras químicas), y similares.



En algunas formas de realización, "**heteroarilo**" se selecciona del grupo: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-

benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo. En algunas formas de realización, "**heteroarilo**" se selecciona del grupo: 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y tiazol-4-ilo. Cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo, se entiende que los términos tiofenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, y similares se refieren a los siguientes grupos heteroarilo, respectivamente:



.

La expresión “**heterociclilo**” se refiere a un radical de anillo no aromático que contiene 3 a 8 átomos de anillo, en donde uno, dos o tres de los átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de, por ejemplo: O, S y N, en donde N está opcionalmente sustituido con H, acilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4. En algunas formas de realización, “heterociclilo” se refiere a un radical de anillo no aromático que contiene 3 a 8 átomos de anillo, en donde uno o dos de los átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de, por ejemplo: O, S y NH. Los ejemplos de un grupo heterociclilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, oxetanilo, imidazolidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, [1,4]oxazepanilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

La expresión “**hidroxilo**” se refiere al grupo -OH.

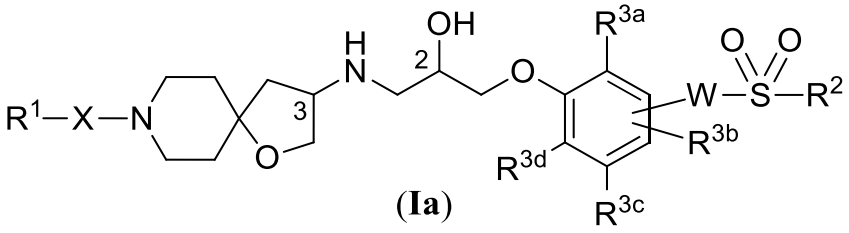
La expresión “alquilen **C_1-C_6-hidroxilo**” se refiere a un radical que consiste en un grupo hidroxilo unido con un radical alquileno C_1-C_6, en donde hidroxilo y alquileno C_1-C_6 tienen las mismas definiciones que las descritas en la presente. Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, y similares.

La expresión “**oxo**” se refiere al dirradical =O.

La expresión “**sulfamoílo**” se refiere al grupo -$S(=O)_2NH_2$.

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención comprende, *inter alia*, ciertos derivados de 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il-aminopropanil-éter seleccionados de compuestos de la fórmula (**Ia**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:

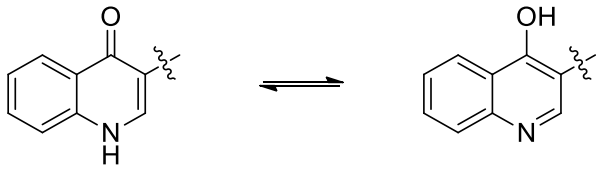


(**Ia**) ;

en donde: R^1 (así como Y y Z que se refieren ambos a R^1), X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen todos las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra*. Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen por claridad, en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una forma de realización simple. Por el contrario, varias características de la invención, que se describen, por brevedad, en el contexto de una forma de realización simple, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación apropiada. Todas las combinaciones de las formas de realización que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R^1, X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d}; así como R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d}) contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas en la presente, por ejemplo, las fórmulas (**Ia**), (**Ia^1**), (**Ia^2**), (**Ia^3**), (**Ia^4**), (**Ib**), (**Ic**), (**Ie**), (**Ig**), (**Ii**) y las fórmulas divulgadas en las figuras, están comprendidas específicamente por la presente invención como se cada uno y todas las combinaciones se mencionaran individual y explícitamente en la medida en que tales combinaciones comprendan compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar respecto de la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las formas de realización que describen tales variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente también están comprendidas específicamente por la presente invención como si cada una y todas las subcombinaciones de los grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas estuvieran individual y explícitamente mencionadas en la presente.

Como se usa en la presente, “sustituido” indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está reemplazo con un sustituyente o grupo no hidrógeno, el sustituyente o grupo no hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en la presente está “sustituido”, puede tener hasta la valencia de sustitución completa; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 sustituyentes, y similares. Del mismo modo, “sustituido con uno o más sustituyentes” se refiere a la sustitución de un grupo sustituido con un sustituyente hasta la cantidad total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, pueden ser iguales o diferentes.

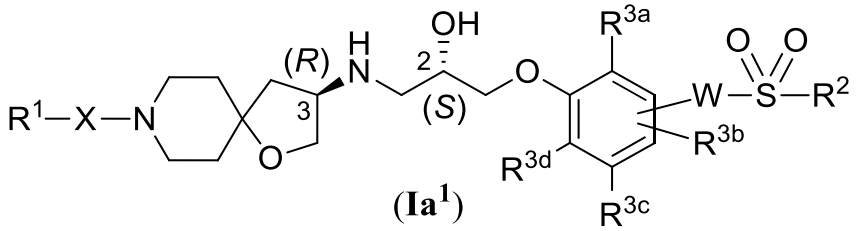
Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas tales como tautómeros de ceto-enol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar estéricamente impedidas en una forma por una sustitución apropiada. Se puede entender que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Un ejemplo se refiere a compuestos que contienen el grupo descrito en la presente como 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, como el **Compuesto 326**. Incluso si un tautómero se muestra para un compuesto, como el mostrado en la **Tabla A**, se entiende que el compuesto comprende todos estos tautómeros; abajo figuran dos tautómeros representativos de 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo:



Se entiende y se aprecia que los compuestos de la fórmula (**Ia**) y las fórmulas

relacionadas con ello pueden tener uno o más centros quirales y, por ende, pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención se extiende y comprende todos estos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas incluyendo, pero sin limitación, los racematos.

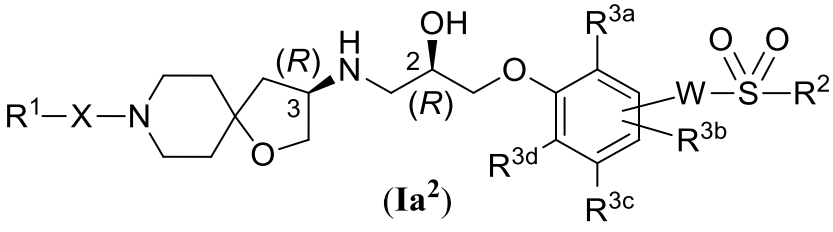
En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden tener la siguiente estereoquímica definida como se muestra en la fórmula (**Ia^1**):



(**Ia^1**)

en donde: R^1, X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra* y en donde el carbono designado como C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido con el nitrógeno tiene la estereoquímica (***R***) y el carbono designado como C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo tiene la estereoquímica (***S***).

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden tener la siguiente estereoquímica definida como se muestra en la fórmula (**Ia^2**):

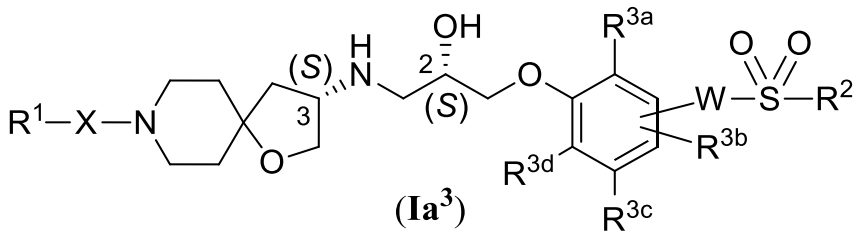


(**Ia^2**)

en donde: R^1, X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra* y en donde el carbono designado como C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido con el nitrógeno tiene la estereoquímica (***R***) y el carbono designado como C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo tiene la estereoquímica (***R***).

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden

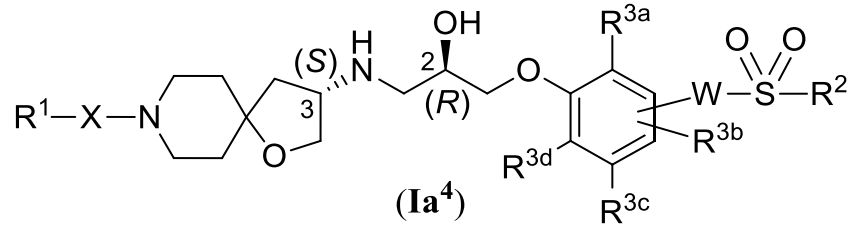
tener la siguiente estereoquímica definida como se muestra en la fórmula (**Ia^3**):



(**Ia^3**)

en donde: R^1, X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra* y en donde el carbono designado como C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido con el nitrógeno tiene la estereoquímica (***S***) y el carbono designado como C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo tiene la estereoquímica (***S***).

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden tener la siguiente estereoquímica definida como se muestra en la fórmula (**Ia^4**):



(**Ia^4**)

en donde: R^1, X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra* y en donde el carbono designado como C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido con el nitrógeno tiene la estereoquímica (***S***) y el carbono designado como C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo tiene la estereoquímica (***R***).

Se entiende que cualquier fórmula descrita en la presente, para la que no se muestra específicamente la estereoquímica, se puede escribir para mostrar específicamente la estereoquímica como (***R***) y (***S***), (***R***) y (***R***), (***S***) y (***S***) o (***S***) y (***R***) para C(3) y C(2) respectivamente de una manera similar a las fórmulas (**Ia^1**), (**Ia^2**), (**Ia^3**) y (**Ia^4**) muestra la respectiva estereoquímica para la fórmula (**Ia**), *supra*. De modo similar, cualquier fórmula descrita en la presente para la que la estereoquímica no se muestra específicamente se puede definir

alternativamente usando el lenguaje descrito para las fórmulas (**Ia^1**), (**Ia^2**), (**Ia^3**) y (**Ia^4**), *supra*, para definir la estereoquímica como (***R***) y (***S***), (***R***) y (***R***), (***S***) y (***S***) y (***S***) y (***R***) respectivamente.

Por consiguiente, en algunas formas de realización, la estereoquímica para el carbono C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido al nitrógeno es (*R*) y la estereoquímica para el carbono C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo es (*S*). En algunas formas de realización, la estereoquímica para el carbono C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido al nitrógeno es (*R*) y la estereoquímica para el carbono C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo es (*R*). En algunas formas de realización, la estereoquímica para el carbono C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido al nitrógeno es (*S*) y la estereoquímica para el carbono C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo es (*S*). En algunas formas de realización, la estereoquímica para el carbono C(3) del grupo oxa-azaespiro[4.5]decanilo unido al nitrógeno es (*S*) y la estereoquímica para el carbono C(2) del grupo propilo unido con el grupo hidroxilo es (*R*).

Se entiende que compuestos de la fórmula (**Ia**) y las fórmulas usadas en esta divulgación representan todos los enantiómeros individuales y sus mezclas, a menos que se establezca o se muestre específicamente otra cosa.

El grupo X

En algunas formas de realización, X es $-SO_2-$, -C(=O)- o $-CH_2C(=O)-$.

En algunas formas de realización, X es $-SO_2-$.

En algunas formas de realización, X es -C(=O)-.

En algunas formas de realización, X es $-CH_2C(=O)-$.

Anillo W

En algunas formas de realización, W está ausente o alquileno C_1-C_3.

En algunas formas de realización, W está ausente.

En algunas formas de realización, W es alquileno C_1-C_3.

En algunas formas de realización, W es -CH_2-.

Los grupos Y y Z

Los grupos Y y Z se refieren a ciertos sustituyentes en R^1 donde el sustituyente se selecciona del grupo alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 y cada uno puede estar opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en los siguientes que contienen ya sea el grupo Y o tanto el grupo Y como Z: -Y-cicloalquilo C_3-C_7 e -Y-alquilen C_1-C_6-Z.

En algunas formas de realización, Y se selecciona, de modo independiente: -O-, -NH- y -N-(alquilo C_1-C_4)-.

En algunas formas de realización, Z se selecciona, de modo independiente: hidroxilo, alcoxi C_1-C_6, amino, alquil C_1-C_6-amino y dialquil C_2-C_6-amino.

Se entiende que cuando más de un grupo -Y-cicloalquilo C_3-C_7 y/o -Y-alquilen C_1-C_6-Z está presente, entonces Y y Z pueden estar iguales o diferentes.

En algunas formas de realización, Y es -O-.

En algunas formas de realización, Y es -NH-.

En algunas formas de realización, Y es -N-(alquilo C_1-C_4)-.

En algunas formas de realización, Z se selecciona, de modo independiente: alcoxi C_1-C_6, amino y alquil C_1-C_6-amino.

En algunas formas de realización, Z es hidroxilo.

En algunas formas de realización, Z es alcoxi C_1-C_6.

En algunas formas de realización, Z es amino.

En algunas formas de realización, Z es alquil C_1-C_6-amino.

En algunas formas de realización, Z es dialquil C_2-C_6-amino.

El grupo R^1 (arilo y heteroarilo)

En algunas formas de realización, R^1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -Y-cicloalquilo C_3-C_7, -Y-alquilen C_1-C_6-Z, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -NH-cicloalquilo C_3-C_7, -NH-alquilen C_1-C_6-NH_2, -NH-alquilen C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6, -NH-alquilen C_1-C_6-NH-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-

tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, bifenilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metilpropan-2-ilo, amino, bromo, cloro, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, hidroxi, isopropoxi, metoxi, metilo, oxo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo; y en donde dicho 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, metilo y propan-2-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-aminoetilamino, 2-metoxietilamino, 3-aminopropilamino, acetamido, amino, azetidin-1-ilo, butilamino, ciclobutilamino, etilamino, isobutilamino, isopropilamino, metoxi, metilamino, morfolino, propilamino, *ter*-butilamino y *ter*-pentilamino.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, bifenilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, (2-aminoetilamino)metilo, (2-metoxietilamino)metilo, (3-aminopropilamino)metilo, (butilamino)metilo, (ciclobutilamino)metilo, (etilamino)metilo,

(isobutilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (metilamino)metilo, (propilamino)metilo, (*ter*-butilamino)metilo, (*ter*-pentilamino)metilo, 1-amino-2-metilpropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2-acetamidoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropan-2-ilo, 2-metoxietilo, amino, aminometilo, azetidin-1-ilmetilo, bromo, cloro, ciano, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, hidroxi, isopropoxi, metoxi, metilo, morfolinometilo, oxo, propan-1-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, naftalen-2-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y tiazol-4-ilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, (2-aminoetilamino)metilo, (2-metoxietilamino)metilo, (3-aminopropilamino)metilo, (butilamino)metilo, (ciclobutilamino)metilo, (etilamino)metilo, (isobutilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (metilamino)metilo, (propilamino)metilo, (*ter*-

butilamino)metilo, (*ter*-pentilamino)metilo, 1-amino-2-metilpropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2-acetamidoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropan-2-ilo, 2-metoxietilo, amino, aminometilo, azetidin-1-ilmetilo, bromo, cloro, ciano, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, hidroxi, isopropoxi, metoxi, metilo, morfolinometilo, oxo, propan-1-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, (*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etoxinaftalen-2-ilo, 1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(2-metilpiridin-4-il)fenilo, 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(5-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo, 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo, 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-bromo-2-metilfenilo, 3-

bromo-4-metoxifenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-aminoetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((3-aminopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((ciclobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((etilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((metilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((*ter*-butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((*ter*-pentilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-4-etoxi-bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminopropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-4-ilo, 4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilo, 4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4'-(sulfamoil)bifenil-3-ilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 4-metoxiquinolin-3-ilo, 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4'-metilbifenil-3-ilo,

4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 5-cloronaftalen-2-ilo, 5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6-cloronaftalen-2-ilo, 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 7-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, m-tolilo, naftalen-2-ilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es (*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es (*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etoxinaftalen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-indazol-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-indol-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-indol-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-indol-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-indol-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2-aminotiazol-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(2-metilpiridin-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(5-metilpiridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(piridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(piridin-3-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(piridin-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(pirimidin-5-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-(trifluorometil)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-bromo-2-metilfenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-bromo-4-metoxifenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-bromofenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-clorofenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-cianofenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-fluorofenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-metoxifenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((2-aminoetilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((3-aminopropilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((ciclobutilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((etilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((metilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((*ter*-butilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-((*ter*-pentilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-acetamidoetil)-4-etoxi-bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-acetamidoetil)-bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-aminoetil)-4-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-aminoetil)-6-metoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(2-aminopropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-3'-fluorobifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-6-etoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(aminometil)bifenil-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-(piridin-2-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-(piridin-3-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-(piridin-4-il)fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-(sulfamoil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-bromo-3-metilfenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-hidroxiquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-metoxiquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4'-metilbifenil-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-bromopiridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-cloronaftalen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 5-feniltiofen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 6-cloronaftalen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 7-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es benzofuran-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es benzofuran-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es croman-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es croman-7-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es isoquinolin-5-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es m-tolilo.

En algunas formas de realización, R^1 es naftalen-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es fenilo.

En algunas formas de realización, R^1 es piridin-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es piridin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es quinolin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es quinolin-6-ilo.

En algunas formas de realización, R^1 es quinolin-7-ilo.

El grupo R^1 (arilo)

En algunas formas de realización, R^1 es arilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o

más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -Y-cicloalquilo C_3-C_7, -Y-alquilen C_1-C_6-Z, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^1 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alquil C_1-C_6-carboxamida, -NH-cicloalquilo C_3-C_7, -NH-alquilen C_1-C_6-NH_2, -NH-alquilen C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, bifenilo, naftalenilo y fenilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metilpropan-2-ilo, bromo, cloro, ciano, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, isopropoxi, metoxi, metilo, propan-2-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo; y en donde dicho 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, metilo y propan-2-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-aminoetilamino, 2-metoxietilamino, 3-aminopropilamino, acetamido, amino, azetidin-1-ilo, butilamino, ciclobutilamino, etilamino, isobutilamino, isopropilamino, metilamino, morfolino, propilamino, *ter*-butilamino y *ter*-pentilamino.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, bifenilo, naftalenilo y fenilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, (2-aminoetilamino)metilo, (2-metoxietilamino)metilo, (3-aminopropilamino)metilo, (butilamino)metilo, (ciclobutilamino)metilo, (etilamino)metilo, (isobutilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (metilamino)metilo, (propilamino)metilo, (*ter*-butilamino)metilo, (*ter*-pentilamino)metilo, 1-amino-2-metilpropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2-acetamidoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropan-2-ilo, aminometilo, azetidin-1-ilmetilo, bromo, cloro, ciano, etoxi, fluoro, isopropoxi, metoxi, metilo, morfolinometilo,

sulfamoílo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo, naftalen-2-ilo y fenilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, (2-aminoetilamino)metilo, (2-metoxietilamino)metilo, (3-aminopropilamino)metilo, (butilamino)metilo, (ciclobutilamino)metilo, (etilamino)metilo, (isobutilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (metilamino)metilo, (propilamino)metilo, (*ter*-butilamino)metilo, (*ter*-pentilamino)metilo, 1-amino-2-metilpropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2-acetamidoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropan-2-ilo, aminometilo, azetidin-1-ilmetilo, bromo, cloro, ciano, etoxi, fluoro, isopropoxi, metoxi, metilo, morfolinometilo, sulfamoílo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 1-etoxinaftalen-2-ilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-bromo-2-metilfenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-aminoetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((3-aminopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((ciclobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((etilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((metilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((*ter*-butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((*ter*-pentilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-4-etoxi-bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminopropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-

(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-4-ilo, 4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilo, 4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo, 4'-(sulfamoil)bifenil-3-ilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-metilbifenil-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 5-cloronaftalen-2-ilo, 6-cloronaftalen-2-ilo, m-tolilo, naftalen-2-ilo y fenilo.

El grupo R^1 (heteroarilo)

En algunas formas de realización, R^1 es heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -Y-cicloalquilo C_3-C_7, -Y-alquilen C_1-C_6-Z, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo.

En algunas formas de realización, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo y oxo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino y alcoxi C_1-C_6.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-

pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, bromo, cloro, ciclopropilo, etilo, fluoro, hidroxi, metoxi, metilo, oxo, propan-1-ilo y trifluorometilo; y en donde dicho etilo y metilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino y metoxi.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metoxietilo, amino, aminometilo, bromo, cloro, ciclopropilo, etilo, fluoro, hidroxi, metoxi, metilo, oxo, propan-1-ilo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1*H*-

pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-a]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y tiazol-4-ilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metoxietilo, amino, aminometilo, bromo, cloro, ciclopropilo, etilo, fluoro, hidroxi, metoxi, metilo, oxo, propan-1-ilo y trifluorometilo.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de: (*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, (*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo,

1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(2-metilpiridin-4-il)fenilo, 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(5-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo, 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo, 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 4-metoxiquinolin-3-ilo, 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 7-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo.

El grupo R^2

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de: alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6,

cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo C_3-C_7, ciano, halocicloalquilo C_3-C_7, hidroxilo y oxo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de: 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2-difluorociclopropilo, amino, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, etoxi, hidroxi, hidroximetilo, metoxi, oxo y fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de: (2,2-difluorociclopropil)metilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-fluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-hidroxiciclobutilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, bencilo, carboximetilo, cianometilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metoximetilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de: 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-fluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-hidroxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etilo, isobutilo, isopropilo, metoximetilo, metilo y propan-1-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es (2,2-difluorociclopropil)metilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-(hidroximetil)ciclobutilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-(hidroximetil)ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1,1-difluoro-2-hidroxietilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-fluoroetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 2-amino-2-oxoetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 2-aminoetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 2-hidroxietilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 3,3,3-trifluoropropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 3-amino-3-oxopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 3-hidroxiciclobutilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 3-hidroxipropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 3-metoxipropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es 4,4,4-trifluorobutilo.

En algunas formas de realización, R^2 es azetidin-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es bencilo.

En algunas formas de realización, R^2 es carboximetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es cianometilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclobutilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclobutilmetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclohexilmetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclopentilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilmetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es etilo.

En algunas formas de realización, R^2 es fluorometilo.

En algunas formas de realización, R^2 es isobutilo.

En algunas formas de realización, R^2 es isopentilo.

En algunas formas de realización, R^2 es isopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es metoximetilo.

En algunas formas de realización, R^2 es metilo.

En algunas formas de realización, R^2 es oxetan-3-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es propan-1-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 es sec-butilo.

En algunas formas de realización, R^2 es vinilo.

Los grupos R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d}

En algunas formas de realización, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno.

En algunas formas de realización, R^{3a} es H o halógeno; R^{3b} es H; R^{3c} es H o halógeno; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a} es halógeno; R^{3b} es H; R^{3c} es H o halógeno; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a} es H; R^{3b} es H; R^{3c} es halógeno; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o F.

En algunas formas de realización, R^{3a} es H o F; R^{3b} es H; R^{3c} es H o F; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a} es F; R^{3b} es H; R^{3c} es H; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a} es H; R^{3b} es H; R^{3c} es F; y R^{3d} es H.

En algunas formas de realización, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H.

En algunas formas de realización, R^{3a} es halógeno.

En algunas formas de realización, R^{3b} es halógeno.

En algunas formas de realización, R^{3c} es halógeno.

En algunas formas de realización, R^{3d} es halógeno.

En algunas formas de realización, R^{3a} es F.

En algunas formas de realización, R^{3b} es F.

En algunas formas de realización, R^{3c} es F.

En algunas formas de realización, R^{3d} es F.

En algunas formas de realización, R^{3a} es H.

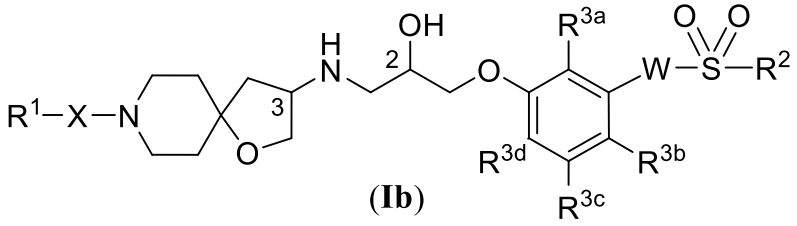
En algunas formas de realización, R^{3b} es H.

En algunas formas de realización, R^{3c} es H.

En algunas formas de realización, R^{3d} es H.

Ciertas combinaciones

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ib**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:

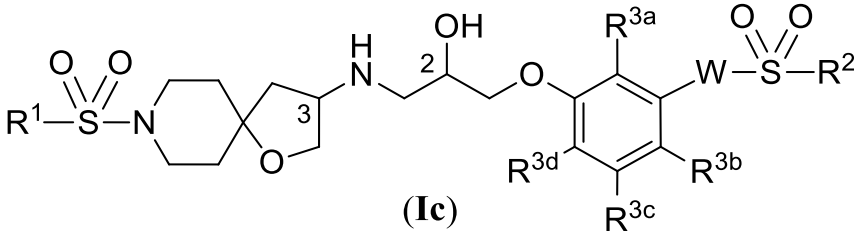


(**Ib**)

;

en donde: R^1 (así como Y y Z que están ambos relacionados con R^1), X, W, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} tienen todos las mismas definiciones que las descritas en la presente, *supra* e *infra*.

Un aspecto de la presente invención pertenece a los compuestos de la fórmula (**Ic**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ic**)

en donde:

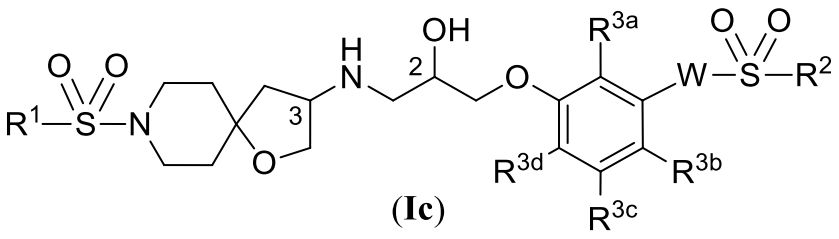
W está ausente o -CH_2-;

R^1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -NH-cicloalquilo C_3-C_7, -NH-alquilen C_1-C_6-NH_2, -NH-alquilen C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6, -NH-alquilen C_1-C_6-NH-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo;

R^2 se selecciona de: alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo C_3-C_7, ciano, halocicloalquilo C_3-C_7, hidroxilo y oxo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ic**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ic**)

en donde:

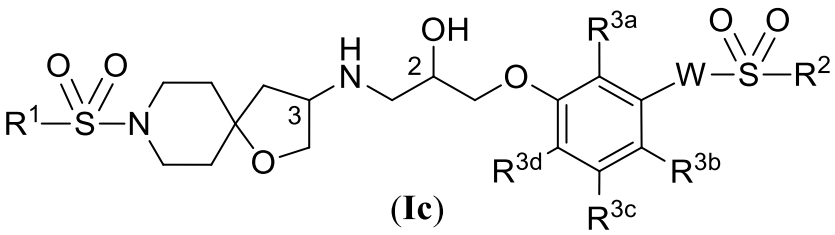
W está ausente o -CH_2-;

R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, bifenilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metilpropan-2-ilo, amino, bromo, cloro, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, hidroxi, isopropoxi, metoxi, metilo, oxo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo; y en donde dicho 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, metilo y propan-2-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-aminoetilamino, 2-metoxietilamino, 3-aminopropilamino, acetamido, amino, azetidin-1-ilo, butilamino, ciclobutilamino, etilamino, isobutilamino, isopropilamino, metoxi, metilamino, morfolino, propilamino, *ter*-butilamino y *ter*-pentilamino;

R^2 se selecciona de: 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2-difluorociclopropilo, amino, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, etoxi, hidroxi, hidroximetilo, metoxi, oxo y fenilo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o F.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ic**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ic**)

en donde:

W está ausente o $-CH_2-$;

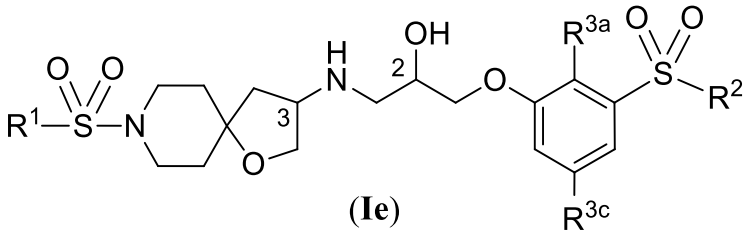
R^1 se selecciona de: (*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, (*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(2-

metilpiridin-4-il)fenilo, 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(5-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo, 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo, 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 4-metoxiquinolin-3-ilo, 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 7-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo;

R^2 se selecciona de: (2,2-difluorociclopropil)metilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-fluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-hidroxiciclobutilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, bencilo, carboximetilo, cianometilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metoximetilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o F.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ie**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ie**)

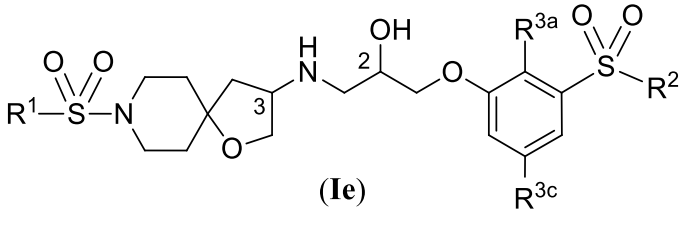
en donde:

R^1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, ciano, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, oxo y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6-carboxamida, -NH-cicloalquilo C_3-C_7, -NH-alquilen C_1-C_6-NH_2, -NH-alquilen C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6, -NH-alquilen C_1-C_6-NH-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo;

R^2 se selecciona de: alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo, amino, arilo, cicloalquilo C_3-C_7, ciano, halocicloalquilo C_3-C_7, hidroxilo y oxo; y

R^{3a} y R^{3c} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ie**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ie**)

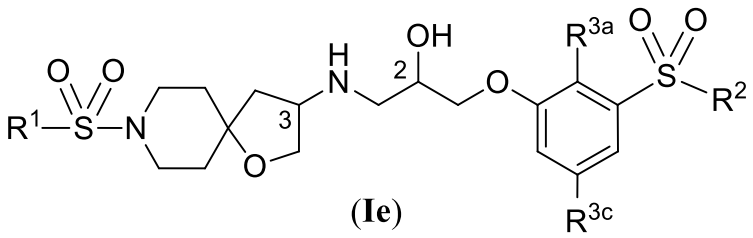
en donde:

R^1 se selecciona de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-pirazolil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazinilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 1,4-dihidroquinolinilo, 1*H*-benzo[d]imidazolilo, 1*H*-indazolilo, 1*H*-indolilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, (fenil)piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzofuranilo, bifenilo, cromanilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftalenilo, fenilo, feniltiofenilo, piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinilo, quinolinilo y tiazolilo; en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metilpropan-2-ilo, amino, bromo, cloro, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, hidroxi, isopropoxi, metoxi, metilo, oxo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo; y en donde dicho 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, metilo y propan-2-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-aminoetilamino, 2-metoxietilamino, 3-aminopropilamino, acetamido, amino, azetidin-1-ilo, butilamino, ciclobutilamino, etilamino, isobutilamino, isopropilamino, metoxi, metilamino, morfolino, propilamino, *ter*-butilamino y *ter*-pentilamino;

R^2 se selecciona de: 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-metilpropan-2-ilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2,2-difluorociclopropilo, amino, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, etoxi, hidroxi, hidroximetilo, metoxi, oxo y fenilo; y

R^{3a} y R^{3c} son cada uno, de modo independiente, H o F.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ie**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ie**)

en donde:

R^1 se selecciona de: (*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, (*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-*b*]pirazin-7-ilo, 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1-etil-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1*H*-indazol-5-ilo, 1*H*-indol-2-ilo, 1*H*-indol-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1*H*-indol-6-ilo, 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-6-ilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo, 1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo, 3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(2-metilpiridin-4-il)fenilo, 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(5-metilpiridin-2-

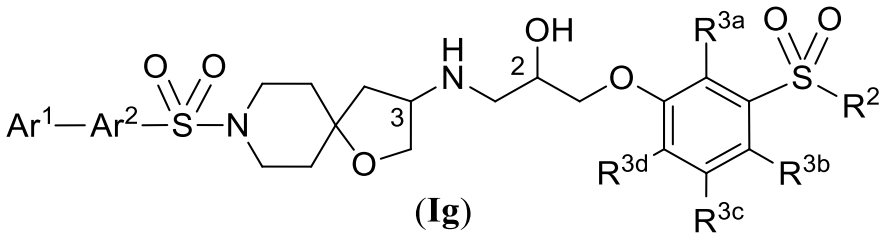
il)fenilo, 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo, 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo, 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilo, 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 4-metoxiquinolin-3-ilo, 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-bromo-6-cloropiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 7-clorobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4-ilo, 7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-ilo, benzofuran-2-ilo, benzofuran-5-ilo, croman-6-ilo, croman-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-3-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo y quinolin-7-ilo;

R^2 se selecciona de: (2,2-difluorociclopropil)metilo, 1-(hidroximetil)ciclobutilo, 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-ilo, 1-fluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-hidroxiciclobutilo, 3-hidroxipropilo, 3-metoxipropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, azetidin-3-ilo, bencilo, carboximetilo, cianometilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, etilo, fluorometilo, isobutilo, isopentilo, isopropilo, metoximetilo, metilo, oxetan-3-ilo, propan-1-ilo, sec-butilo y vinilo; y

R^{3a} y R^{3c} son cada uno, de modo independiente, H o F.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ig**) y sus

sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ig**)

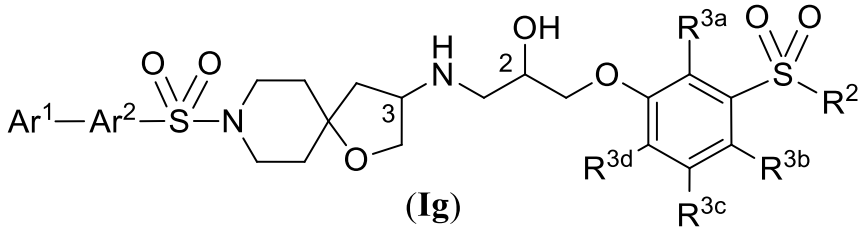
en donde:

Ar^1 y Ar^2 son, de modo independiente, 1*H*-pirazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tiofenilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, amino, cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y sulfamoílo; y en donde dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, alquil C_1-C_6-carboxamida, -NH-cicloalquilo C_3-C_7, -NH-alquilen C_1-C_6-NH_2, -NH-alquilen C_1-C_6-O-alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6-amino, haloalquil C_1-C_6-amino y heterociclilo;

R^2 se selecciona de: alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo, amino, hidroxilo y oxo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ig**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ig**)

en donde:

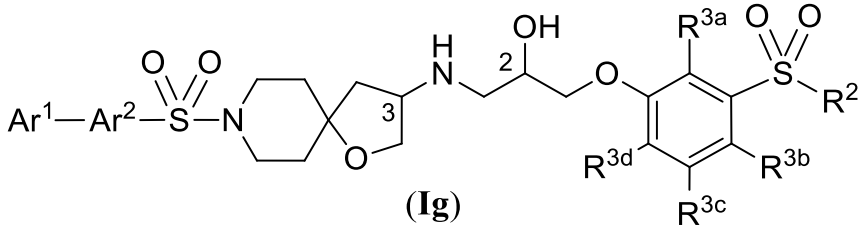
Ar^1 y Ar^2 forman juntos un grupo seleccionado de: (1*H*-pirazolil)fenilo, (1*H*-

pirazolil)piridinilo, (fenil)piridinilo, (piridinil)fenilo, (pirimidinil)fenilo, bifenilo y feniltiofenilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: 2-metilpropan-2-ilo, amino, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, isopropoxi, metoxi, metilo, *n*-propilo, propan-2-ilo, sulfamoílo y trifluorometilo; y en donde dicho 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, metilo y propan-2-ilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 2,2,2-trifluoroetilamino, 2-aminoetilamino, 2-metoxietilamino, 3-aminopropilamino, acetamido, amino, azetidin-1-ilo, butilamino, ciclobutilamino, etilamino, isobutilamino, isopropilamino, isopropilamino, metilamino, morfolino, propilamino, *ter*-butilamino y *ter*-pentilamino;

R^2 se selecciona de: 1,1-difluoroetilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo y metilo; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: amino, hidroxi, hidroximetilo, metoxi y oxo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ig**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ig**)

en donde:

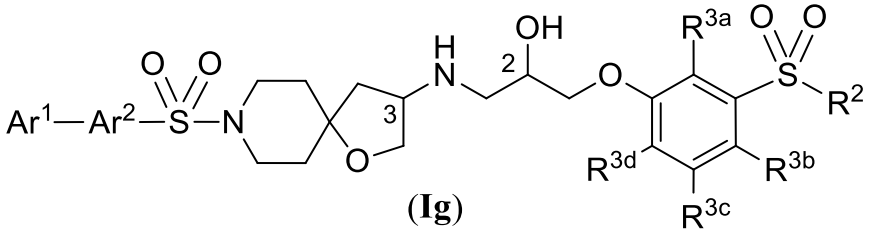
Ar^1 y Ar^2 forman juntos un grupo seleccionado de: 3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 5-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(fenil)piridin-3-ilo, 5-feniltiofen-2-ilo, bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, (2-aminoetilamino)metilo, (2-metoxietilamino)metilo, (3-aminopropilamino)metilo,

(butilamino)metilo, (ciclobutilamino)metilo, (etilamino)metilo, (isobutilamino)metilo, (isopropilamino)metilo, (metilamino)metilo, (propilamino)metilo, (ter-butilamino)metilo, (ter-pentilamino)metilo, 1-amino-2-metilpropan-2-ilo, 1-aminociclopropilo, 2-acetamidoetilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropan-2-ilo, amino, aminometilo, azetidin-1-ilmetilo, ciclopropilo, etoxi, etilo, fluoro, isopropoxi, metoxi, metilo, morfolinometilo, propilo, sulfamoílo y trifluorometilo;

R^2 se selecciona de: 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, metoximetilo y metilo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ig**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ig**)

en donde:

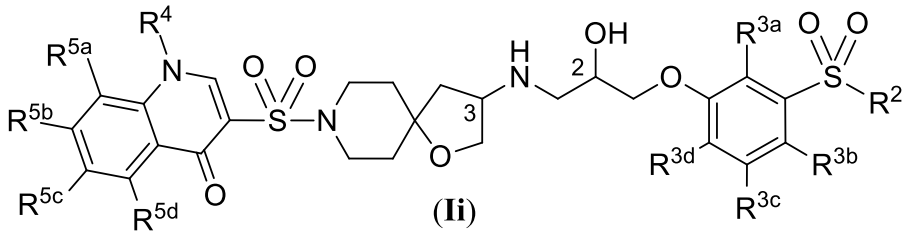
Ar^1 y Ar^2 forman juntos un grupo seleccionado de: 3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 3-(2-metilpiridin-4-il)fenilo, 3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(4-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(5-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilo, 3-(6-aminopiridin-3-il)fenilo, 3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilo, 3-(6-metilpiridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-2-il)fenilo, 3-(piridin-3-il)fenilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-aminoetilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((3-aminopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((ciclobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((etilamino)metil)bifenil-3-

ilo, 4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((metilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((ter-butilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-((ter-pentilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-4-etoxi-bifenil-3-ilo, 4'-(2-acetamidoetil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilo, 4'-(2-aminopropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-etoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-3-ilo, 4'-(aminometil)bifenil-4-ilo, 4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilo, 4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo, 4-(piridin-2-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 4'-(sulfamoil)bifenil-3-ilo, 4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilo, 4'-metilbifenil-3-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-ilo, 5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilo y 5-feniltiofen-2-ilo;

R^2 se selecciona de: 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, 2-amino-2-oxoetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, etilo, isopropilo, metoximetilo y metilo; y

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ii**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ii**)

en donde:

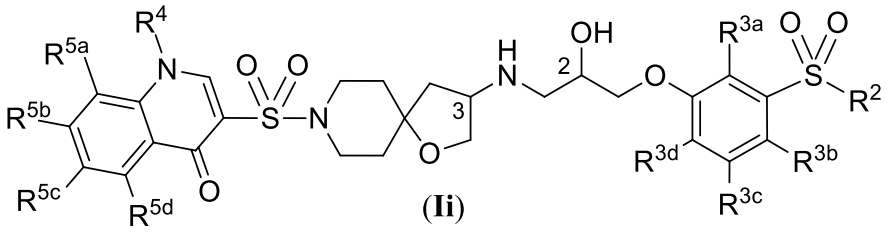
R^2 se selecciona de: alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y haloalquilo C_1-C_6; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_6, alquilen C_1-C_6-hidroxilo e hidroxilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno, de modo independiente, H o halógeno;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6; y

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son, de modo independiente, H, alquilo C_1-C_6 y halógeno.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ii**) y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ii**)

en donde:

R^2 se selecciona de: 1,1-difluoroetilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, etilo, 1-fluoroetilo, isopropilo y metilo; cada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxi, hidroximetilo y metoxi;

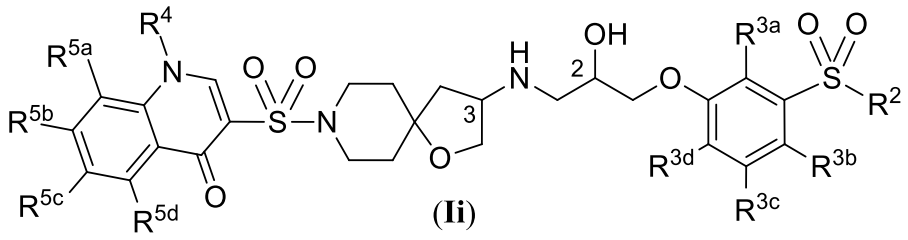
R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H;

R^4 se selecciona de: H, metilo y etilo; y

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son, de modo independiente, H, metilo y fluoro.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de la fórmula (**Ii**) y sus

sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



(**Ii**)

en donde:

R^2 se selecciona de: 1-(hidroximetil)ciclopropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-fluoroetilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, ciclopropilo, isopropilo, metoximetilo y metilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno H;

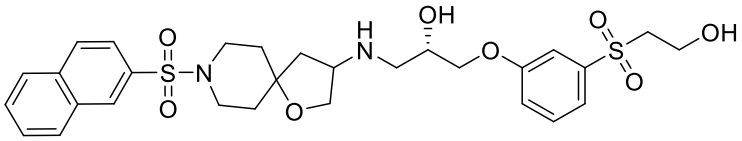
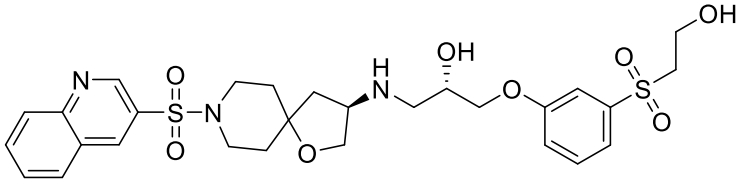
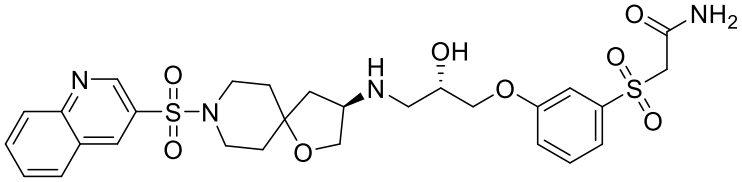
R^4 se selecciona de: H, metilo y etilo;

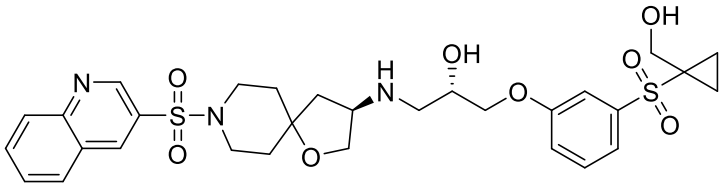
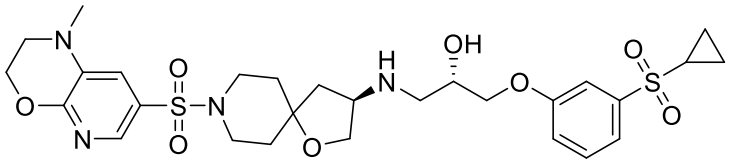
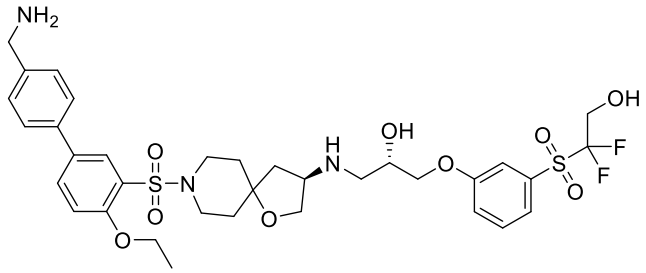
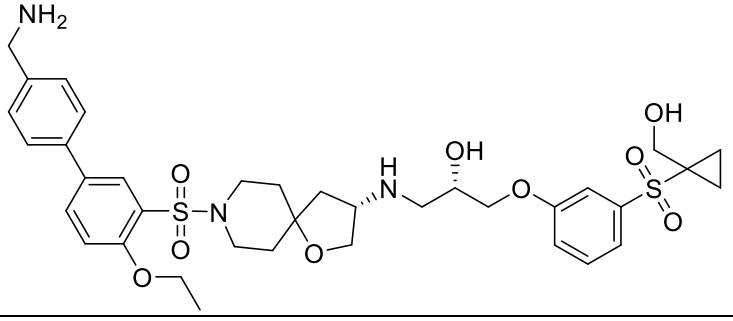
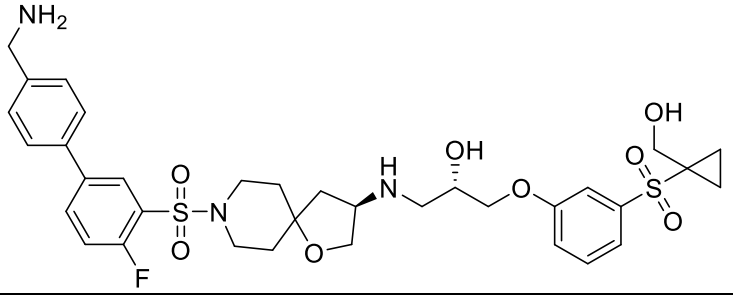
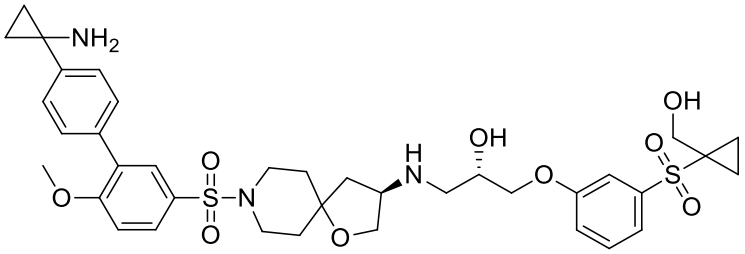
R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son, de modo independiente, H, metilo y fluoro; y

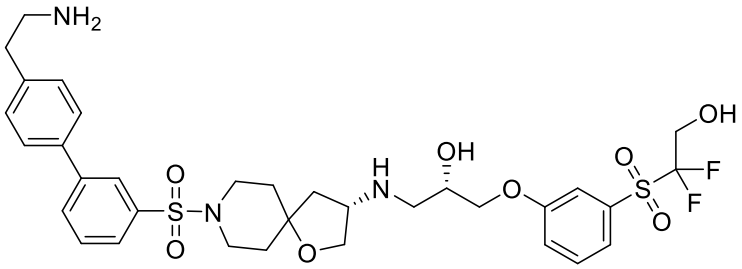
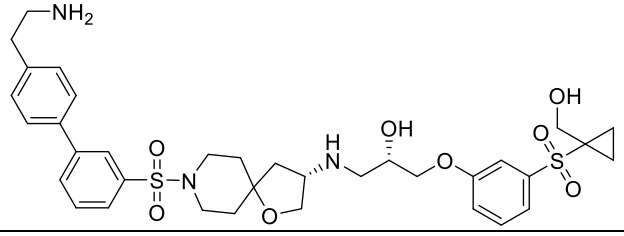
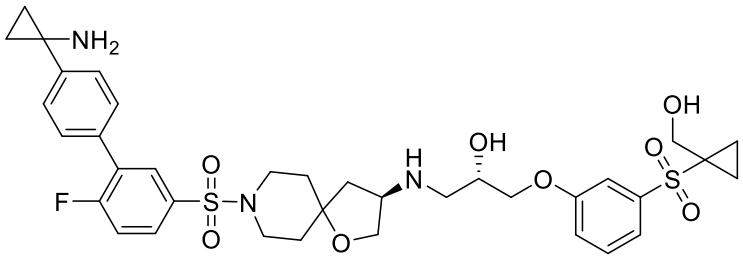
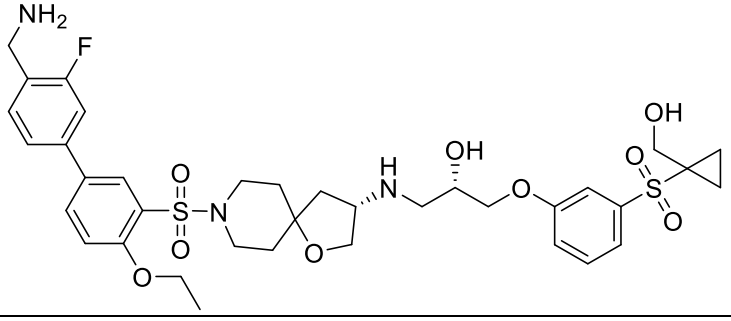
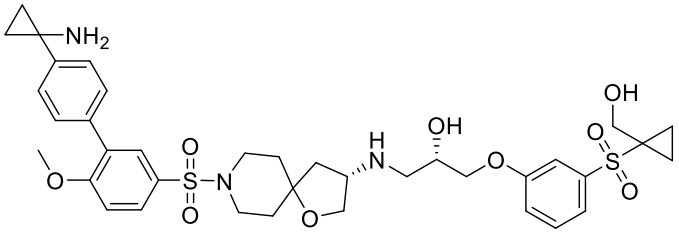
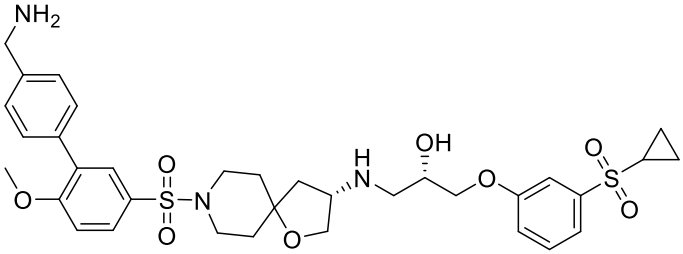
R^{5d} es H.

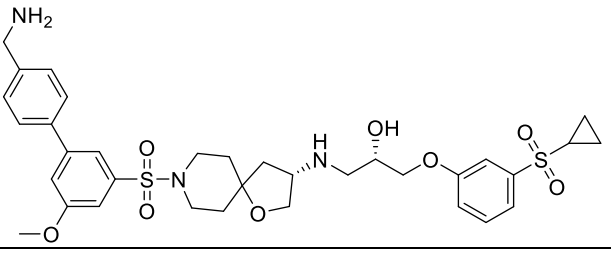
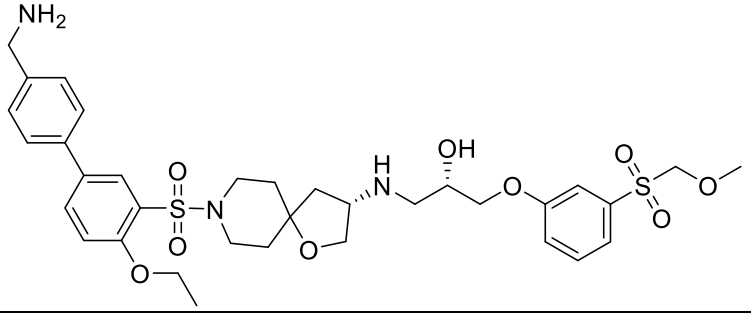
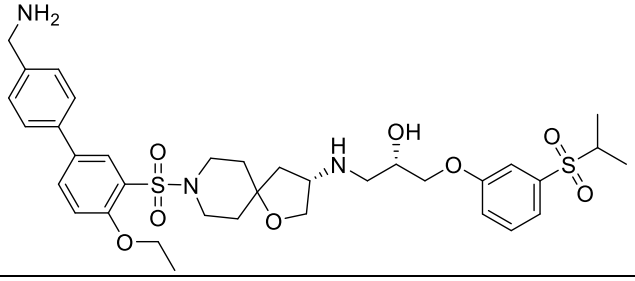
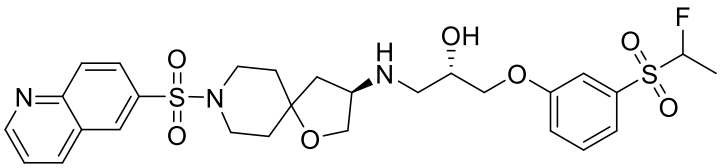
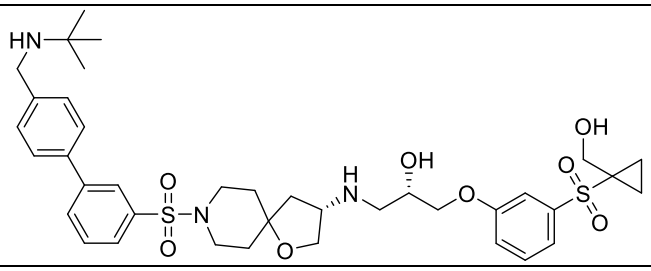
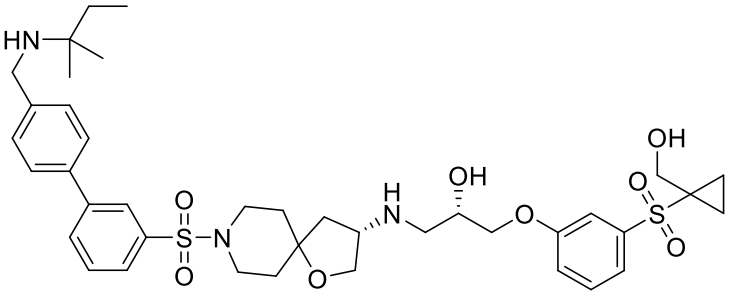
Algunas formas de realización de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables seleccionados del siguiente grupo mostrado en la **Tabla A**.

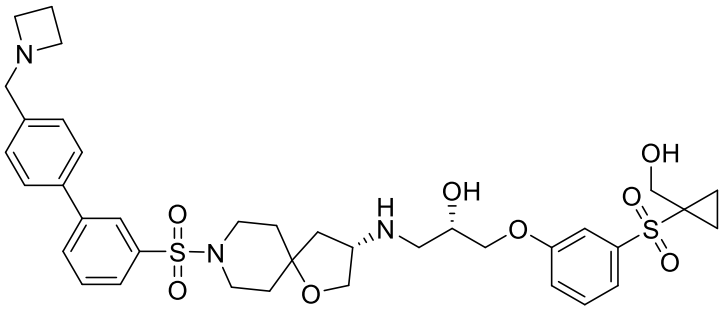
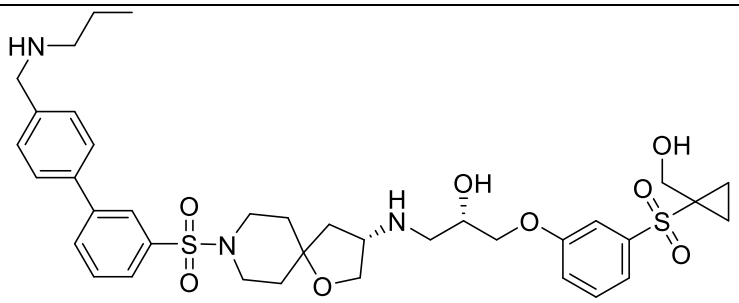
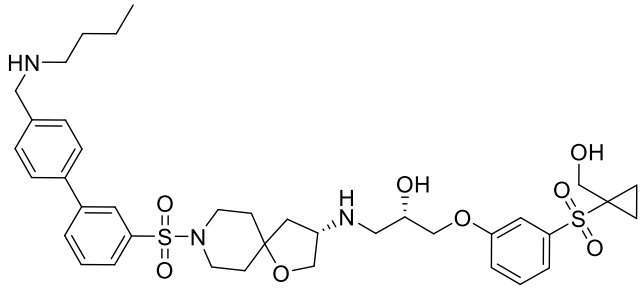
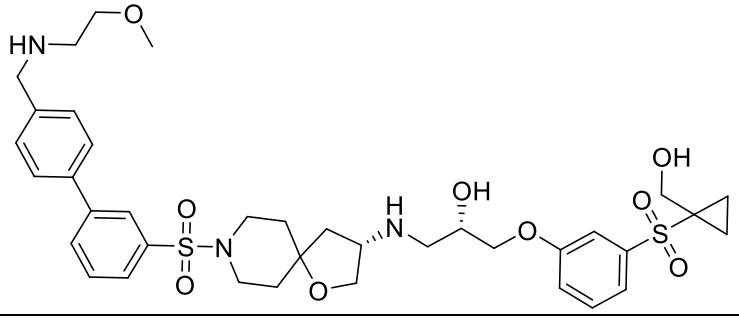
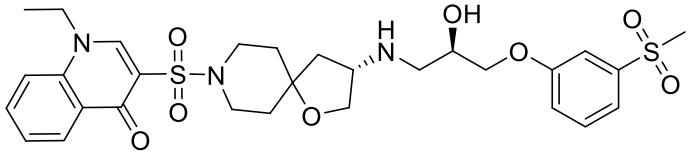
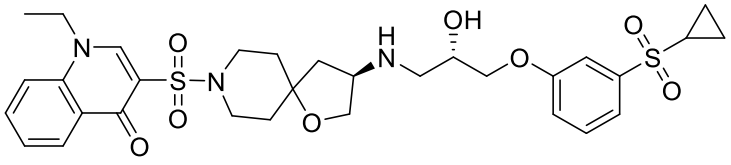
Tabla A

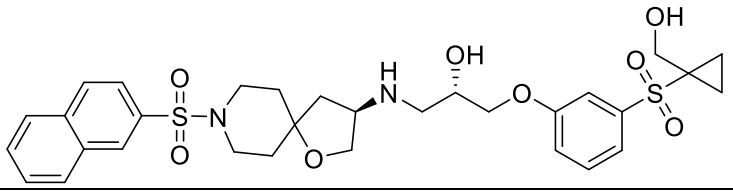
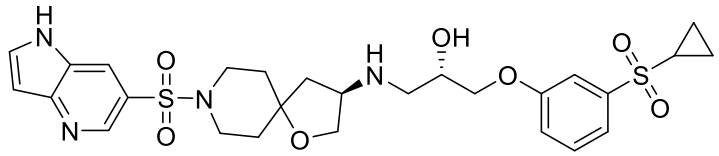
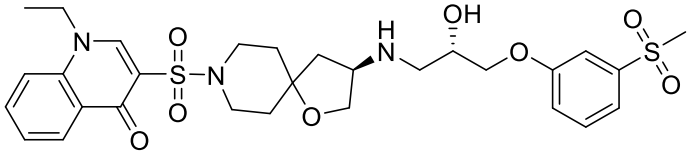
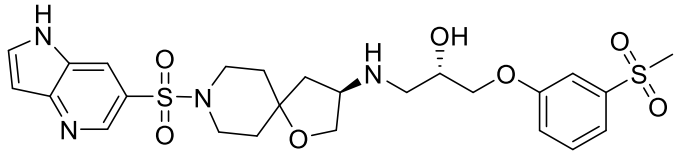
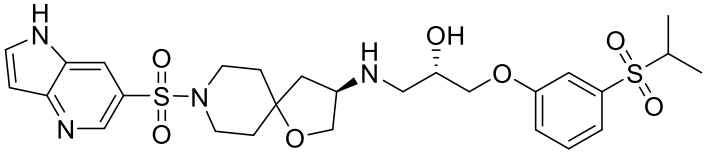
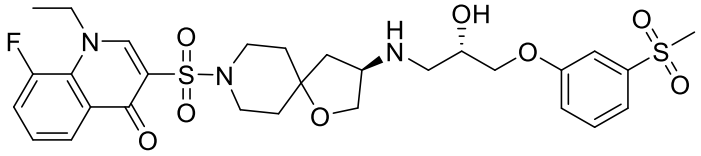
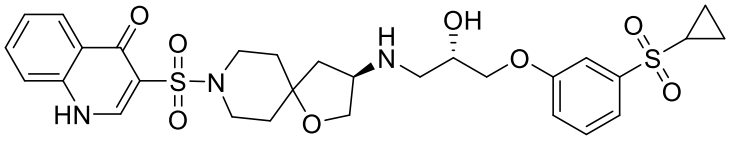
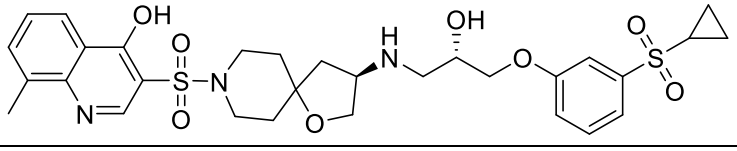
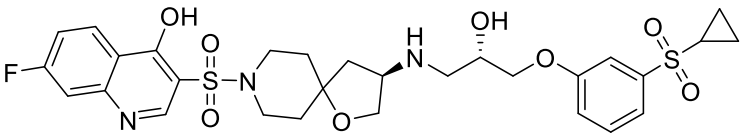
Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
5		(2*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
88		(*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
123		2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil) acetamida

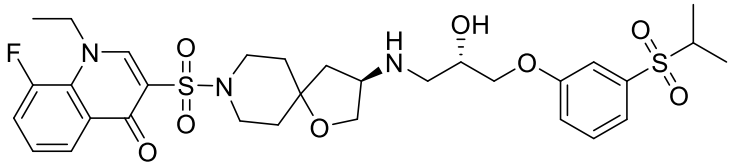
Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
136		(*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
154		(*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
161		(*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
163		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
169		(*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
199		(*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol

Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
210		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
211		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
217		(*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
220		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
225		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
227		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol

Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
229		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
230		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
232		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
234		(2*S*)-1-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
240		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-((ter-butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
241		(*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((ter-pentilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol

Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
243		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
244		(*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
245		(*S*)-1-((*S*)-8-(4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
247		(*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
296		1-etil-3-((*S*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona
297		3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1*H*)-ona

Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
300		(*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol
309		(*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
310		1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona
320		(*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
321		(*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol
322		1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona
326		3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona
327		3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-metilquinolin-4-ol
329		3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-fluoroquinolin-4-ol

Comp N.º	Estructura química	Nombre químico
331		1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables seleccionados del siguiente grupo, en donde el número de compuesto en negrita que precede directamente el nombre químico se usa en cualquier lugar de esta divulgación:

Compuesto 5: (2*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 88**: (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 123**: 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 136**: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 154**: (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 161**: (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 163**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 169**: (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 199**: (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-

(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 210**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 211**: (*S*)-1-((S)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 217**: (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 220**: (*S*)-1-((S)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 225**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 227**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 229**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 230**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 232**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 234**: (2*S*)-1-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 240**: (*S*)-1-((S)-8-(4'-((ter-butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 241**: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((ter-pentilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 243**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-

(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 244**: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 245**: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 247**: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 296**: 1-etil-3-((*S*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona; **Compuesto 297**: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1H)-ona; **Compuesto 300**: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 309**: (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 310**: 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 320**: (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 321**: (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 322**: 1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((S)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 326**: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 327**: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-metilquinolin-4-ol; **Compuesto 329**: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-fluoroquinolin-4-ol; y **Compuesto**

331: 1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen toda combinación de uno o más compuestos y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables seleccionados del siguiente grupo, en donde el número de compuesto en negrita que precede directamente el nombre químico se usa en cualquier en esta divulgación:

Compuesto 1: (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 2:** (2*R*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 3:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 4:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 6:** (2*S*)-1-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(propilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 7:** (2*S*)-1-(3-(ciclopropilmetilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 8:** (2*S*)-1-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 9:** (2*S*)-1-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 10:** (2*S*)-1-(3-(isobutilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 11:** (2*S*)-1-(3-(isopentilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 12:** 2-(3-((2*S*)-2-hidroxi-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetonitrilo; **Compuesto 13:** (2*S*)-1-(3-(ciclobutilmetilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 14:** (2*S*)-1-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(4,4,4-trifluorobutilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto**

15: (2*S*)-1-(3-(etilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 16:** (2*S*)-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 17:** (2*S*)-1-(3-((2,2-difluorociclopropil)metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 18:** (2*S*)-1-(3-(ciclobutilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 19:** (2*S*)-1-(3-(ciclopentilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 20:** (2*S*)-1-(3-(bencilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 21:** (2*S*)-1-(3-(azetidin-3-ilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 22:** (2*S*)-1-(3-(2-aminoetilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 23:** (*R*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 24:** (2*S*)-1-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(oxetan-3-ilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 25:** (2*S*)-1-(3-(sec-butilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 26:** (*S*)-1-(3-(etilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 27:** (*S*)-1-(3-(etilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 28:** (2*S*)-1-(8-(croman-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 29:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 30:** (2*S*)-1-(8-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 31:** (2*S*)-1-(8-(3-clorofenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 32:** (2*S*)-1-(8-

(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 33:** (*R*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 34:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 35:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 36:** (2*S*)-1-(8-(3-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 37:** (2*S*)-1-(8-(3-(1*H*-pirazol-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 38:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 39:** (2*S*)-1-(8-(3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 40:** (2*S*)-1-(8-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 41:** (2*S*)-1-(8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 42:** 3'-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)bifenil-4-sulfonamida; **Compuesto 43:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(piridin-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 44:** (2*S*)-1-(8-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 45:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(piridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 46:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 47:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 48:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(m-tolilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 49:** (2*S*)-1-(8-(3-metoxifenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 50:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 51:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(5-feniltiofen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 52:** (2*S*)-1-(8-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 53:** 6-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona; **Compuesto 54:** (2*S*)-1-(8-(3-fluorofenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 55:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)benzonitrilo; **Compuesto 56:** 2-(2-aminotiazol-4-il)-1-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)etanona; **Compuesto 57:** (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(naftalen-2-il)metanona; **Compuesto 58:** (2*S*)-1-(8-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 59:** (2*S*)-1-(8-(5-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 60:** (2*S*)-1-(8-(benzofuran-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 61:** (2*S*)-1-(8-(benzofuran-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 62:** (2*S*)-1-(8-(1*H*-indol-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 63:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(piridin-3-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 64:** (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metanona;

Compuesto 65: (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(1*H*-indol-2-il)metanona; **Compuesto 66:** (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(1*H*-indol-3-il)metanona; **Compuesto 67:** (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(1*H*-indol-5-il)metanona; **Compuesto 68:** (3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(1*H*-indol-6-il)metanona; **Compuesto 69:** (2*S*)-1-(8-(3-bromofenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 70:** (2*S*)-1-(8-(3-(6-aminopiridin-3-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 71:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(3-(pirimidin-5-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 72:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(piridin-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 73:** (2*S*)-1-(8-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 74:** (2*S*)-1-(8-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 75:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 76:** (2*S*)-1-(8-(1*H*-benzo[d]imidazol-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 77:** (2*S*)-1-(8-(1*H*-indazol-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 78:** (2*S*)-1-(8-(4'-((metilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 79:** (2*S*)-1-(8-(4'-((etilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 80:** (2*S*)-1-(8-(4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 81:** (2*S*)-1-(8-(4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-

(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 82:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 83:** (*S*)-1-((*R*)-8-(croman-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 84:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 85:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 86:** (2*S*)-1-(3-(fluorometilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 87:** (*S*)-1-((*R*)-8-(croman-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 88:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 89:** (*S*)-1-((*R*)-8-(5-(4-(aminometil)fenil)piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 90:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 91:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 92:** (*S*)-1-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(vinilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 93:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 94:** (2*R*)-1-(3-(metilsulfonilmetil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 95:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonilmetil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 96:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(piridin-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 97:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(piridin-3-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-

ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 98:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 99:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-(piridin-3-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 100:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(piridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 101:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-(piridin-4-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 102:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-(piridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 103:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-4-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 104:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonilmetil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 105:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 106:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropan-1-ol; **Compuesto 107:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 108:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropanamida; **Compuesto 109:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropan-1-ol; **Compuesto 110:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 111:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 112:** (*S*)-1-(3-(etilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 113:** (*S*)-1-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 114:** (*S*)-1-(3-(ciclobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 115:** (*S*)-1-(3-(propilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 116:** (*S*)-1-(3-(isobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 117:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilmetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 118:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 119:** (*S*)-1-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 120:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(3-(6-metilpiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 121:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)propan-1-ol; **Compuesto 122:** (*S*)-1-(3-(etilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 123:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 124:** (*S*)-1-(3-(isobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 125:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 126:** (*S*)-1-((*R*)-8-(3-(3-fluoropiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 127:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(5-metilpiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 128:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(6-metilpiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 129:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-(4-metilpiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto**

130: (*S*)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 131:** (*S*)-1-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 132:** (*S*)-1-(3-(3-metoxipropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 133:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)propanamida; **Compuesto 134:** (*S*)-1-((*R*)-8-(3-(6-fluoropiridin-2-il)fenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 135:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)propan-1-ol; **Compuesto 136:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 137:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 138:** (*S*)-1-(3-(ciclobutilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 139:** (*S*)-1-(3-(propilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 140:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilmetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 141:** (*S*)-1-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 142:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)propanamida; **Compuesto 143:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 144:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 145:** etil 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-

ilamino)propoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropanoato; **Compuesto 146:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)ciclobutanol; **Compuesto 147:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 148:** (*S*)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 149:** (*S*)-1-(3-(3-metoxipropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 150:** 3-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)propan-1-ol; **Compuesto 151:** (*S*)-1-(3-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 152:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 153:** (*S*)-1-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 154:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 155:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 156:** (*S*)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 157:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 158:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 159:** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-

ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 160:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 161:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 162:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 163:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 164:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 165:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 166:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 167:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 168:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 169:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 170:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-metilbifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 171:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-isopropoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 172:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-

etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 173:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 174:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 175:** N-(2-(4'-etoxi-3'-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)acetamida; **Compuesto 176:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 177:** N-(2-(4'-etoxi-3'-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)acetamida; **Compuesto 178:** 2-(3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 179:** 2-(3-((*S*)-3-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 180:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 181:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-amino-2-metilpropan-2-il)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 182:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-3'-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 183: ácido** 2-(3-((*S*)-2-hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acético; **Compuesto 184:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 185: (*S*)-1-((*R*)-8-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 186:** (*S*)-1-((*S*)-8-(5-bromopiridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 187:** 2-(3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropan-1-ol; **Compuesto 188:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 189:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 190:** N-(2-(3'-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)acetamida; **Compuesto 191:** N-(2-(3'-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)bifenil-4-il)etil)acetamida; **Compuesto 192:** (*S*)-1-((*R*)-8-(3-bromo-2-metilfenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 193:** (*S*)-1-((*R*)-8-(3-bromo-4-metoxifenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 194:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4-bromo-3-metilfenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 195:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 196:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4-bromo-3-metilfenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 197:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 198:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 199:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 200:** (*S*)-1-((*S*)-8-(3-bromo-2-metilfenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 201:** (*S*)-1-((*S*)-8-(3-bromo-4-metoxifenilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 202:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 203:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-2-metilbifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 204:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-2-metilbifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 205:** 2-(3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 206:** 2-(3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 207:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 208:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 209:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 210:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 211:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-

(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 212:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 213:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(2-aminoetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 214:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 215:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-aminoetil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 216:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 217:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 218:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 219:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 220:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxi-3'-fluorobifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 221:** (*S*)-1-((*R*)-8-(5-bromo-6-cloropiridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 222:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-b]pirazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 223:** 2-(3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropan-1-ol; **Compuesto 224:** 2-(3-((*S*)-3-((*S*)-8-(4'-(1-

aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)-2-metilpropan-1-ol; **Compuesto 225:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 226:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 227:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 228:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-2-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 229:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-5-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 230:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 231:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 232:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 233:** (2*S*)-1-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 234:** (2*S*)-1-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 235:** (2*S*)-1-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 236:** 6-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona; **Compuesto 237:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 238:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(aminometil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 239: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 240: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-((ter-butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 241: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((ter-pentilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol;

Compuesto 242: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol;

Compuesto 243: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 244: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((propilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol;

Compuesto 245: (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-((butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol;

Compuesto 246: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol;

Compuesto 247: (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol;

Compuesto 248: (*S*)-1-(3-fluoro-5-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 249:** (*S*)-1-(3-fluoro-5-(2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 250:** (*S*)-1-((*S*)-8-(1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 251:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(2-

aminopropan-2-il)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 252:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 253:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 254:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 255:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 256:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 257:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 258:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 259:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1,6-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 260:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 261:** (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(1-aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 262:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-((ter-butilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 263:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-((ter-pentilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 264:** (*S*)-1-(3-(1-

(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 265:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(azetidin-1-ilmetil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 266:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-(morfolinometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 267:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-((2-metoxietilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 268:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-((etilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 269:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-((ciclobutilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 270:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-((2-aminoetilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 271:** (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-((3-aminopropilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 272:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4'-((isobutilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 273:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 274:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-((*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 275:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 276:** 2-(3-((*S*)-3-((*R*)-8-(1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-

ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 277:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-((*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 278:** 2-(3-((*S*)-3-((*R*)-8-((*S*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-2-hidroxipropoxi)fenilsulfonil)acetamida; **Compuesto 279:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 280:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona; **Compuesto 281:** 6-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-2(3*H*)-ona; **Compuesto 282:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 283:** (*S*)-1-((*R*)-8-((*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 284:** (*S*)-1-((*R*)-8-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 285:** (*S*)-1-((*R*)-8-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 286:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 287:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 288:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 289:**

(*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 290:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 291:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 292:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 293:** 1-etil-3-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 294:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 295:** 3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 297:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 298:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 299:** 1-etil-3-((3*R*)-3-((2*S*)-3-(3-(1-fluoroetilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 300:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 301:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1-etoxinaftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 302:** (*S*)-1-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(pirrolo[1,2-a]pirimidin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 303:** (*S*)-1-(3-

(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 304:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 305:** (*S*)-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-((*R*)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 306:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 307:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 308:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-indol-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 309:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 310:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 311:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-indol-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 312:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-indol-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metoximetilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 313:** 5-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3*H*)-ona; **Compuesto 314:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-6-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 315:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-8-metilquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 316:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-7-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 317:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-6-metilquinolin-4(1*H*)-ona;

Compuesto 318: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-7-metilquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 319:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 320:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 321:** (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol; **Compuesto 322:** 1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 323:** 8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4-ol; **Compuesto 324:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-6-metilquinolin-4-ol; **Compuesto 325:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-6-fluoroquinolin-4-ol; **Compuesto 326:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 327:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-metilquinolin-4-ol; **Compuesto 328:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-fluoroquinolin-4-ol; **Compuesto 329:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-fluoroquinolin-4-ol; **Compuesto 330:** 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-metilquinolin-4-ol; **Compuesto 331:** 1-etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 332:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona;

Compuesto 333: 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-8-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona; **Compuesto 334:** (2*S*)-1-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 335:** (2*S*)-1-(3-(metilsulfonilmetil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 336:** (*S*)-1-(3-(metilsulfonilmetil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol; **Compuesto 337:** 1-etil-3-((*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona; y **Compuesto 338:** 1-etil-3-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona.

Adicionalmente, los géneros químicos de la presente invención y los compuestos individuales, por ejemplo, aquellos compuestos hallados en la lista anterior y la Tabla A, que incluyen sus diastereoisómeros y enantiómeros, comprenden todas las sales, solvatos, hidratos y *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (**Ia**) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos relevantes en la literatura publicados que son usados por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos de ejemplo para estas reacciones aparecen de ahora en más en la presente en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección se pueden llevar a cabo por procedimientos conocidos en general en la técnica (ver, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protecting Groups* in *Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Se entiende que la presente invención comprende cada isómero, cada diastereoisómero, cada enantiómero y sus mezclas de cada compuesto y sus fórmulas genéricas divulgadas en la presente como si estuvieran cada una de ellas individualmente descritas con la designación estereoquímica específica para cada carbono quiral. Los isómeros

individuales y enantiómeros se pueden preparar por síntesis selectiva, tales como por síntesis selectivas enantioméricas; o se pueden obtener usando técnicas de separación que se conocen bien por los expertos en la técnica, como por HPLC (incluyendo en fase normal, fase inversa y quiral), recristalización (es decir, mezcla diastereoisoméricas), y técnicas similares.

Trastornos y métodos de tratamiento

Los compuestos divulgados en la presente son útiles en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades, trastornos, condiciones y/o indicaciones (que en la presente reciben acumulativamente la denominación de “trastornos”). Una persona experta en la técnica reconocerá que cuando en la presente se divulga un trastorno, o un método de tratamiento o prevención, dicha divulgación comprende segundos usos médicos (por ejemplo, un compuesto para ser utilizado en el tratamiento de un trastorno, el uso de un compuesto para el tratamiento del trastorno, y el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno).

En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento o prevención de un subtipo de un trastorno. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento o prevención de un síntoma de un trastorno.

En la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son útiles para la prevención de un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente son útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir

un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, de un producto farmacéutico de la presente invención, o de una composición farmacéutica de la presente invención.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, de un producto farmacéutico de la presente invención, o de una composición farmacéutica de la presente invención.

Uno de los aspectos la presente invención se refiere a métodos para tratar un paciente con hipotensión o con hipotensión limítrofe, que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, de un producto farmacéutico de la presente invención, o de una composición farmacéutica de la presente invención. Uno de los aspectos de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención en la producción de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la producción de un medicamento para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca en un individuo.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la producción de un medicamento para tratar un paciente hipotenso o un paciente con hipotensión limítrofe.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la producción de un medicamento para tratar un paciente normotenso.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la

presente invención en la producción de un medicamento para tratar un paciente hipertenso.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la producción de un medicamento para tratar un paciente después de un infarto de miocardio.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención, a un producto farmacéutico de la presente invención; o a una composición farmacéutica de la presente invención, para su utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Uno de los aspectos de la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención, a productos farmacéuticos de la presente invención; o a composiciones farmacéuticas de la presente invención para su utilización en un método para tratar o prevenir un trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico en un individuo.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico se elige de entre la lista consistente en: insuficiencia cardíaca; rendimiento cardíaco reducido en insuficiencia cardíaca; mortalidad, reinfarto y/u hospitalización en relación con la insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca aguda; insuficiencia cardíaca descompensada aguda; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca congestiva severa; daño en los órganos asociado con la insuficiencia cardíaca (por ejemplo, daño o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas del ritmo cardíaco y/o daño hepático); insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal; mortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio; mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o con disfunción ventricular izquierda; una condición que sigue al infarto de miocardio; insuficiencia ventricular izquierda; disfunción ventricular izquierda; insuficiencia cardíaca de clase II utilizando el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase III en

base al sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); insuficiencia cardíaca de clase IV utilizando el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA); LVEF < 40% mediante ventriculografía con radionúclidos; LVEF ≤ 35% por ecocardiografía o angiografía de contraste ventricular.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es un rendimiento cardíaco reducido en insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es mortalidad, reinfarto y/u hospitalización en relación con la insuficiencia cardíaca.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia cardíaca aguda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia cardíaca congestiva.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia cardíaca congestiva severa.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es el daño en los órganos asociado con insuficiencia cardíaca (por ejemplo, daño renal o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas con el ritmo cardíaco, y/o daño renal).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3

adrenérgico es la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la mortalidad cardiovascular después de un infarto de miocardio.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o disfunción ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico se presenta después de un infarto de miocardio.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la insuficiencia ventricular izquierda.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es la disfunción ventricular izquierda.

Los médicos pueden clasificar la insuficiencia cardíaca del paciente de acuerdo con la gravedad de los síntomas. La siguiente tabla describe el sistema de clasificación más comúnmente utilizado: el sistema de clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) La clasificación sitúa a los pacientes en una de cuatro categorías sobre la base de sus limitaciones durante la actividad física.

Clase	Síntomas del paciente
I	No tiene limitaciones en cuanto a actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga indebida, palpitaciones, disnea (falta del aliento)
II	Ligera limitación de actividad física. Confortable en reposo. La actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea (falta de aliento).
III	Limitación marcada de actividad física. Confortable en reposo. La actividad inferior a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones o disnea.
IV	Sin capacidad de desempeñar ninguna actividad física sin incomodidad. Síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo. Si se lleva a cabo alguna actividad física, aumenta la incomodidad.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase II si se utiliza el sistema de clasificación de la

New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase III si se utiliza el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es insuficiencia cardíaca de clase IV si se utiliza el sistema de clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es LVEF < 40% según ventrículografía con radionúclidos.

En algunas formas de realización, el trastorno mediado por el receptor beta-3 adrenérgico es LVEF $\leq$ 35% por ecocardiografía o angiografía ventricular de contraste.

Polimorfos y pseudopolimorfos

El polimorfismo es la capacidad de una sustancia de existir en forma de dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de sus moléculas en la red cristalina. Los polimorfos muestran las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso, pero se comportan de manera diferente en estado sólido.

Además de los polimorfos de un sólo componente, los fármacos también pueden existir como sales y como otras fases cristalinas de múltiples componentes. Por ejemplo, los solvatos y los hidratos pueden contener un hospedante API y moléculas de solvente o agua, respectivamente, como huéspedes. Análogamente, cuando el compuesto huésped es un sólido a temperatura ambiente, las formas resultantes a menudo se llaman “cocristales”. Las sales, solvatos, hidratos y cocristales también pueden mostrar polimorfismo. Las fases cristalinas que comparten el mismo hospedante API, pero que difieren con respecto a sus huéspedes, pueden también considerarse como pseudopolimorfos entre sí.

Los solvatos contienen moléculas del solvente de cristalización en una red cristalina definida. Los solvatos, en los que el solvente de cristalización es agua, se denominan “hidratos”. Debido a que el agua es un componente de la atmósfera, los hidratos de los fármacos pueden formarse con bastante facilidad.

A modo de ejemplo, Stahly publicó una pantalla polimorfa de 245 compuestos que consiste en una "amplia variedad de tipos estructurales" que reveló que aproximadamente el 90% de ellos presentaban múltiples formas sólidas. En general, aproximadamente la mitad de los compuestos eran polimórficos, a menudo con de una a tres formas. Aproximadamente un tercio de los compuestos formaron hidratos, y aproximadamente un tercio formaron solvatos. Los datos de las pantallas de cocristal de 64 compuestos mostraron que el 60% formaba cocristales distintos de los hidratos o solvatos. (G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026.

Isótopos

La presente divulgación incluye todos los isótopos de átomos que se producen en los compuestos proporcionados en la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Se aprecia que determinados rasgos de la invención incluyen cada combinación de uno o más átomos en los compuestos proporcionados en la presente que se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Uno de estos ejemplos es el reemplazo de un átomo que es el isótopo más abundante en la naturaleza, tal como ^{1}H o ^{12}C, que se encuentra en uno de los compuestos proporcionados en la presente con un átomo diferente que no es el isótopo más naturalmente abundante, tal como ^{2}H o ^{3}H (que reemplaza ^{1}H), o ^{11}C, ^{13}C, o ^{14}C (que reemplaza ^{12}C). Un compuesto en donde un reemplazo tal ha tenido lugar es comúnmente denominado “etiquetado isotópicamente”. El etiquetado isotópico de los compuestos de la

presente se puede lograr utilizando uno cualquiera de entre una variedad de diferentes métodos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica y es fácil atribuir a estos la comprensión de los métodos sintéticos y de los reactivos disponibles necesarios para realizar dicho etiquetado isotópico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio). Los isótopos de carbono incluyen ^{11}C, ^{13}C, y ^{14}C. Los isótopos de nitrógeno incluyen ^{13}N y ^{15}N. Los isótopos de oxígeno incluyen ^{15}O, ^{17}O, y ^{18}O. Un isótopo de flúor incluye ^{18}F. Un isótopo de azufre incluye ^{35}S. Un isótopo de cloro incluye ^{36}Cl. Los isótopos de bromo incluyen ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, y ^{82}Br. Los isótopos de iodo incluyen ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, y ^{131}I. También se proporcionan composiciones tales como aquellas preparadas durante la síntesis, preformulación, y similares, y composiciones farmacéuticas tales como, aquellas preparadas con la intención de ser utilizados en un mamífero para el tratamiento de uno o más de los trastornos descritos en la presente, que comprenden uno o más de los compuestos de la presente, en donde la distribución natural de los isótopos en la composición está perturbada. En la presente también se proporcionan composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención descritos en la presente, en donde la sal ha sido enriquecida en una o más posiciones con un isótopo distinto del isótopo más abundante en la naturaleza. Hay métodos fácilmente disponibles para medir tales perturbaciones o enriquecimientos de isótopos, tales como la espectrometría de masas, y para los isótopos que son radioisótopos, se dispone de métodos adicionales, tales como, detectores de radio utilizados en conexión con HPLC o GC.

Un desafío en el desarrollo de fármacos es mejorar las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) sin dejar de conservar el perfil farmacológico deseado. Los cambios estructurales para mejorar las propiedades ADMET a menudo alteran la farmacología de un compuesto líder. Si bien los efectos de la sustitución de deuterio en las propiedades ADMET son impredecibles, en casos seleccionados, el deuterio

puede mejorar las propiedades ADMET de un compuesto con una perturbación mínima de su farmacología. Dos ejemplos en los que el deuterio ha permitido mejoras en las entidades terapéuticas son: el CTP-347 y el CTP-354. El CTP-347 es una versión deuterada de paroxetina con una responsabilidad reducida por la inactivación, basada en el mecanismo, del CYP2D6 que se observa clínicamente con paroxetina. El CTP-354 es una versión deuterada de un prometedor modulador preclínico del receptor del ácido A gamma-aminobutírico (GABAA) (L-838417) que no se desarrolló debido a sus propiedades farmacocinéticas (PK) deficientes. En ambos casos, la sustitución de deuterio dio como resultado perfiles ADMET mejorados que brindan la posibilidad de mejorar la seguridad, la eficacia y/o tolerabilidad sin alterar significativamente la potencia bioquímica y la selectividad frente a los compuestos totalmente hidrogenados. Se proporcionan compuestos sustituidos con deuterio de la presente invención con perfiles ADMET mejorados y con una potencia bioquímica y selectividad sustancialmente similares en comparación con correspondientes compuestos de todo hidrógeno.

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radioetiquetados de la presente invención que serían útiles no sólo en la obtención de imágenes por radio sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar los receptores beta-3 adrenérgicos en muestras de tejido, humanos inclusive, y para identificar ligandos del receptor beta-3 adrenérgico mediante la unión por inhibición de un compuesto radioetiquetado. Es un objeto adicional de esta invención desarrollar novedosos ensayos con receptores beta-3 adrenérgicos de los cuales comprenden tales compuestos radioetiquetados.

La presente divulgación incluye todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos, compuestos intermediarios, de la invención, y de sus sales y formas cristalinas. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes

números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en los compuestos, compuestos intermediarios, de la presente invención, sus sales y formas cristalinas que se reemplazan con un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Uno de tales ejemplos es el reemplazo de un átomo que es el isótopo más abundante en la naturaleza, tal como ^{1}H o ^{12}C, que se encuentra en uno de los compuestos, compuestos intermediarios y sus sales y formas cristalinas presentes, por un átomo diferente que no es el más abundante en la naturaleza, tal como ^{2}H o ^{3}H (que reemplaza ^{1}H), o ^{11}C, ^{13}C, o ^{14}C (que reemplaza ^{12}C). Un compuesto en donde tal reemplazo ha tenido lugar es comúnmente referido como un “compuesto etiquetado isotópicamente”. El etiquetado isotópico de los compuestos de la presente, de sus compuestos intermediarios, sales y formas cristalinas, se puede lograr utilizando cualquiera de entre una variedad de métodos sintéticos diferentes conocidos por los expertos en la técnica a los que se les puede atribuir fácilmente la comprensión de los métodos sintéticos disponibles y de los reactivos necesarios para realizar dicho etiquetado isotópico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen ^{2}H (deuterio) y ^{3}H (tritio). Los isótopos de carbono incluyen ^{11}C, ^{13}C, y ^{14}C. Los isótopos de nitrógeno incluyen ^{13}N y ^{15}N. Los isótopos de oxígeno incluyen ^{15}O, ^{17}O, y ^{18}O. Un isótopo de flúor incluye ^{18}F. Un isótopo de azufre incluye ^{35}S. Un isótopo de cloro incluye ^{36}Cl. Los isótopos de bromo incluyen ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, y ^{82}Br. Los isótopos de iodo incluyen ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, y ^{131}I. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tales como aquellas preparadas durante la síntesis, formulación preliminar, y similares, y composiciones farmacéuticas, tales como las preparadas con la finalidad de ser utilizadas en un mamífero para el tratamiento de uno o más de los trastornos descritos en la presente, que comprende uno o más de los compuestos de la presente, de sus compuestos intermediarios, sales y formas cristalinas, en donde la distribución de presentación natural de los isótopos en la composición está perturbada. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones

farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente, en los que el compuesto está enriquecido en una o más posiciones con un isótopo distinto del isótopo más abundante en la naturaleza. Hay métodos fácilmente disponibles para medir tales perturbaciones o enriquecimientos de isótopos, tales como espectrometría de masas, y para los isótopos que son radioisótopos se dispone de métodos adicionales tales como, detectores de radio utilizados con HPLC o GC.

Determinados compuestos etiquetados con isótopos de la presente invención son útiles en ensayos de distribución de tejidos de compuestos y/o sustratos. En algunas formas de realización, los isótopos radionúclidos ^{3}H y/o ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. En términos generales, los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Dibujos y Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente. Otros métodos sintéticos que son útiles se exponen en lo que sigue. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo de presentación más común de tales átomos o el radioisótopo o isótopo no radioactivo más escaso.

Se dispone de métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos en los compuestos de la invención; estos métodos son bien conocidos en la técnica. Los métodos sintéticos representativos para incorporar los niveles de actividad del tritio en las moléculas diana incluyen, por ejemplo:

A. Reducción catalítica con gas tritio: este procedimiento normalmente produce productos de elevada especificidad y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borhidruro de sodio [^{3}H]: este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [^{3}H]: este procedimiento ofrece productos en actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Etiquetado de exposición a gas de tritio: este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. Metilación con ioduro de N-metilo [^{3}H]: este procedimiento es generalmente empleado para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metilo (^{3}H) mediante el tratamiento de precursores apropiados con ioduro de metilo (^{3}H) de elevada actividad específica. Por lo general, este método permite una actividad específica más elevada, tal como por ejemplo, de aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares: este procedimiento transforma una arilamina o una heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como la sal de tetrafluoroborato de diazonio y posteriormente en un compuesto marcado con ^{125}I usando Na^{125}I. Un procedimiento representado fue reportado por Zhu, G-D. y colaboradores en *J. Org. Chem.,* 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}yodación de fenoles: este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol según lo informado por Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I: este método es generalmente un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o de

heteroarilo en el correspondiente compuesto intermediario de tri-alquilestaño usando por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, Pd $(Ph_3P)_4$] o por intermedio de arilo o heteroaril litio, en la presencia de un haluro de tri-alquilestaño o de hexaalquildiestaño [por ejemplo, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representativo fue informado por Le Bas, M.-D. et al. en J. *Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Se puede usar un compuesto receptor beta-3 adrenérgico de la fórmula (**Ia**) en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto identificado o sintetizado recientemente (es decir, un compuesto de prueba) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del "compuesto radioetiquetado de la fórmula (**Ia**)" a un receptor beta-3 adrenérgico. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el "compuesto radioetiquetado de la fórmula (Ia)" para la unión a un receptor beta-3 adrenérgico se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Determinados compuestos etiquetados de la presente invención se unen a determinados receptores beta-3 adrenérgicos. En una forma de realización, el compuesto etiquetado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 500 µM, en otra forma de realización el compuesto etiquetado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 100 µM, en otra forma de realización más, el compuesto etiquetado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 10 µM, en otra forma de realización más el compuesto etiquetado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 1 µM y en otra forma de realización más, el compuesto etiquetado tiene una IC_{50} inferior a aproximadamente 0.1 µM.

Composiciones y formulaciones

Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniformemente el/los compuesto(s) activo(s) con líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, se forma la mezcla resultante de manera de obtener una forma deseada.

Los excipientes convencionales, los agentes de unión, rellenos, agentes humectantes aceptables, los lubricantes de comprimidos y los desintegrantes se pueden usar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones oleosas acuosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua o con vehículo líquido adecuado antes de su uso. A las preparaciones líquidas pueden añadirse aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluidos aceites comestibles), conservantes, aromatizantes y colorantes. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse disolviendo el compuesto proporcionado en la presente en un vehículo líquido adecuado y esterilizando con filtro la solución antes de llenar y sellar un vial o ampolla apropiados. Estas son sólo algunos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención puede formularse en forma de composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, además de los mencionados en la presente, son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver: Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20.ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al*.).

Si bien es posible que, para uso en la prevención y tratamiento, un compuesto proporcionado en la presente pueda administrarse en un uso alternativo como un producto químico bruto o puro, es preferible sin embargo presentar el compuesto o ingrediente activo como una formulación o composición farmacéutica que comprenda además un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluso bucal y sublingual), vaginal o parenteral (lo que incluye la

administración intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación, insuflación o por parche transdérmico. Los parches transdérmicos administran un medicamento a una velocidad controlada presentando el medicamento para su absorción de una manera eficiente con una degradación mínima del fármaco. Normalmente los parches transdérmicos comprenden una capa de respaldo impermeable, un único adhesivo sensible a la presión y una capa protectora removible con un forro de liberación. Un experto en la técnica entenderá y evaluará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado en base a las necesidades del experto.

Los compuestos proporcionados en la presente, junto con un adyuvante, portador, o diluyente, convencionales, pueden por lo tanto llevarse a la forma de formulaciones farmacéuticas y a dosis unitarias de las mismas, y en tales formas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o como líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales o principios y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo adecuada para el intervalo de dosificación diaria deseada a emplear.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se hace preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Los ejemplos de tales unidades de dosificación comprenden cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglomerantes tales como

celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con agentes de desintegración tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa sódica; y con agentes lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también se puede administrar por inyección como una composición en la que, por ejemplo, es posible utilizar solución salina, dextrosa o agua como un portador farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos proporcionados en la presente o una de sus sales, solvatos o hidratos, pueden utilizarse como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor beta-3 adrenérgico. La expresión "ingrediente activo", definida en el contexto de una "composición farmacéutica", se refiere a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" del que por lo general se reconocería que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

La dosis cuando se usan los compuestos proporcionados en la presente puede variar dentro de amplios límites, y como es sabido por el médico o por otros clínicos, debe adecuarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, de la condición del paciente, del compuesto empleado o de si se trata una enfermedad aguda o crónica, de la prevención realizada o de si además de los compuestos proporcionados en la presente se administran otros compuestos activos además de los proporcionados en la presente. Las dosis representativas incluyen sin limitación, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5,000 mg, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 2.500 mg, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0.001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 25

mg. Se pueden administrar dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo, 2, 3, o 4 dosis. En función del individuo y según lo considere apropiado el proveedor de atención médica, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosis descritas en la presente.

La cantidad de ingrediente activo, o de una de sus sales activas o derivados, requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición que se trata y la edad y condición del paciente, y en última instancia dependerá del criterio del médico o clínico responsable. En general, un experto en la técnica entiende cómo extrapolar *in vivo* los datos obtenidos en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro modelo, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano; sin embargo, más frecuentemente, estas extrapolaciones no se basan simplemente en peso, sino que incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas como la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles toxicológicos del compuesto particular empleado, de si se utiliza un sistema de administración de fármacos, de si se trata un estado de enfermedad aguda o crónica, o de se realiza una prevención, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos proporcionados en la presente y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar un estado de enfermedad con los compuestos y/o composiciones proporcionadas en la presente, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores arriba mencionados. Por lo tanto, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de un régimen de dosificación preferido, y un experto en la técnica reconocerá que la dosificación y el régimen de dosificación fuera de

estos intervalos típicos pueden ser objeto de pruebas, y cuando sea apropiado, se puede usar en los métodos proporcionado en la presente.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro, o más subdosis por día. La subdosis misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una serie de administraciones discretas no estrechamente separadas en el tiempo. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes, según se considere apropiado, en varias administraciones, por ejemplo, dos, tres o cuatro partes. Si es apropiado, y en función del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo con respecto a la dosis diaria indicada.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto proporcionado en la presente o una sal, hidrato o solvato, farmacéuticamente aceptables, de un compuesto proporcionado en la presente.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos proporcionados en la presente, la selección de un portador farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólida, líquida o una mezcla de ambas. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos, o un material de encapsulación.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, los componentes activos se mezclan con el portador que tiene la

capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta para obtener la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0.5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un artesano sabría cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los portadores adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se refiere a la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está asociado con él. Del mismo modo, se incluyen cápsulas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para la preparación de supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte seguidamente en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, portadores como los que se conocen en la técnica como apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de

polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden formularse para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, para ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Es posible preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el

componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tales como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos proporcionados en la presente pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden un agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tales como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o multidosis. En el último caso, con un gotero o pipeta, esto se

puede lograr si el paciente administra un volumen apropiado y predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un rociado, esto puede lograrse por ejemplo por medio de una bomba de rociado atomizador dosificador.

La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación de aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos proporcionados en la presente o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un aerosol, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador dosificado o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos proporcionados en la presente como un aerosol pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, pueden emplearse soluciones o dispersiones de los compuestos proporcionados en la presente en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas, mediante el uso de los aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si corresponde, propelentes tradicionales, por ejemplo, con dióxido de carbono, CFC tales como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un agente tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificada.

En formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto consistirá por lo general en partículas pequeñas, por ejemplo, del orden de 10 micrones o menos. Las partículas de este tamaño pueden obtenerse mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. Si se desea, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación prolongada del

ingrediente activo.

Como alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Es conveniente que el portador de polvo forme un gel en la cavidad nasal. La composición del polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes de blísteres a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran preferiblemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada; el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un sello o una pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

Los comprimidos o cápsulas para la administración oral y los líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos representativos incluyen sin limitación, el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfírico,

tartárico, oxálico, p-toluensulfónico y similares. Determinados compuestos proporcionados en la presente que contienen un grupo funcional ácido carboxílico pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables que contienen cationes metálicos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, derivados de bases orgánicas. Los metales representativos incluyen sin limitación, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. En algunas formas de realización, el metal farmacéuticamente aceptable es el sodio. Las bases orgánicas representativas incluyen sin limitación, benzatina (N^1, N^2-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaína (2-(dietilamino) etil 4-(cloroamino) benzoato), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2R, 3R, 4R, 5S)-6-(metilamino) hexano-1,2,3,4,5-pentaol), procaína (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato), y similares. Determinadas sales farmacéuticamente aceptables se enumeran en: Berge, *et. al*., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977).

Las sales de adición de ácido pueden obtenerse como productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre se puede disolver en un solvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal se aísla evaporando el solvente o separando de alguna otra manera la sal y el solvente. Los compuestos proporcionados en la presente pueden formar solvatos con solventes estándar de bajo peso molecular usando métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden convertirse en “profármacos”. El término “profármacos” se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y que cuando se administran a un individuo, estos grupos experimentan una transformación biológica y dan origen al compuesto principal. Por lo tanto, los profármacos pueden considerarse como compuestos que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados utilizados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto más general, el enfoque del “profármaco” se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una exposición más detallada en: T. Higuchi y V.

Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en: Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Algunas formas de realización incluyen un método para producir una composición farmacéutica para “terapia combinada” que comprende mezclar conjuntamente por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización divulgadas en la presente, juntamente con por lo menos un agente farmacéutico conocido y un portador farmacéuticamente aceptable.

Cabe observar que cuando los moduladores del receptor beta-3 adrenérgico se utilizan como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, las mismas no están destinadas para ser utilizadas solamente en seres humanos, sino también en mamíferos no humanos. Los recientes avances en el área del cuidado de la salud animal imponen que se preste atención a la utilización de agentes activos, tales como los moduladores del receptor beta-3 adrenérgico, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con un receptor beta-3 adrenérgico en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en animales de ganado (por ejemplo, caballos, vacas, etc.). Se da por entendido que los expertos de la técnica tienen un conocimiento cabal de la utilidad de tales compuestos en tales entornos.

Otras utilizaciones de los receptores y métodos divulgados serán puestas en evidencia a los expertos de la técnica en base a, por ejemplo, una revisión de esta divulgación.

Como se reconocerá, no es necesario que las etapas de los métodos de la presente invención sean llevadas a cabo una cantidad de veces en particular ni en una secuencia en particular. Objetos y ventajas adicionales, y novedosos aspectos, de esta invención serán puestos en evidencia a los expertos en la técnica gracias a un examen de los siguientes ejemplos, que están destinados a ser ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención

Los compuestos divulgados en la presente y sus síntesis se ilustran luego por medio de los siguientes ejemplos. Las síntesis ilustradas adicionales para los compuestos de la presente invención se muestran en las Figuras 1 a 24, donde los símbolos tienen las mismas definiciones que las usadas a lo largo de esta divulgación. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir luego la invención, sin embargo, sin limitar la invención a las características particulares de estos ejemplos. Los compuestos descritos en la presente, *supra* e *infra*, se denominan de acuerdo con AutoNom versión 2.2, CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7 o ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. En ciertas instancias, se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la técnica.

Química: se registraron espectros de resonancia magnética nuclear protónica (^{1}H RMN) en un Bruker Avance III-400 equipado con una sonda de 5 mm BBFO. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de solvente residual usada como referencia. Las abreviaciones de RMN se usan de la siguiente manera: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dddd = doblete de doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, bs = singulete amplio, sxt = sexteto. Las irradiaciones de microondas se llevaron a cabo usando un Initiator^{+TM} (Biotage®). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en sílice gel 60 F_{254} (Merck), la cromatografía preparativa en capa fina (TLC prep) se llevó a cabo en placas PK6F gel de sílice 60 Å 1 mm (Whatman) y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm (Merck). La evaporación se realizó a presión reducida en un evaporador rotativo Büchi. Se usó Celite® 545 para filtración de paladio.

Espec. LCMS: HPLC-Agilent 1200; bombas: G1312A; DAD:G1315B; automuestreador: G1367B; espectrómetro de masa-Agilent G1956A; fuente de ionización: ESI; flujo de gas de

secado: 10 L/min; presión de nebulizador: 40 psig; temperatura de gas de secado: 350°C; voltaje capilar: 2500 V) software: Agilent Chemstation Rev. B.04.03.

Ejemplo 1.1: Preparación de bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Etapa A: Preparación de bencil 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

A una mezcla de bencil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (51 g, 218.6 mmol) en THF (36.44 mL) se añadieron 3-bromoprop-1-eno (54.72 mL, 655.92 mmol) y solución acuosa de NH_4Cl saturado (114 mL, 218.6 mmol). A continuación, zinc en polvo (31.59 g, 483.1 mmol) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a menos de 40°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, se neutralizó con H_2SO_4 (10%, 225 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con MTBE (1 L). La capa acuosa se extrajo con MTBE (2x) y EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (62.39 g, 104% de rendimiento). Este material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 276.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55-1.63 (m, 5H), 2.24 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.25 (bs, 2H), 3.93 (bs, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.21 (td, *J* = 9.54, 1.89 Hz, 1H), 5.79-5.93 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.18, 3.41 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H).

Etapa B: Preparación de bencil 4-(2,3-Dihidroxipropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

Una mezcla de $K_3Fe(CN)_6$ (62.64 g, 190.3 mmol), K_2CO_3 (26.29 g, 190.3 mmol), quinuclidina (0.25 g, 2.25 mmol), $K_2OsO_2(OH)_4$ (0.20 g, 0.53 mmol) se disolvió en H_2O (354.0 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. (Nota: no todas las sales se disolvieron en agua). Una solución de bencil 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (14.72 g, 53.44 mmol) en *t*-BuOH (354 mL) se preparó, luego se añadió en la solución salina acuosa a

través de un embudo de adición en porciones a temperatura ambiente. (Nota: todas las sales se disolvieron al añadir solución de bencil 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato). A continuación, se añadió metansulfonamida (5.08 g, 53.44 mmol). La mezcla de reacción cambió de color de rojizo a verde y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se neutralizó con Na_2SO_3 (51.5 g). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (19 g, 115% de rendimiento) en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 310.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (dd, *J* = 14.65, 2.27 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.72 (dd, *J* = 14.65, 11.12 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.63 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 10.86, 6.95, 5.68 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 10.80, 4.61, 3.54 Hz, 1H), 3.92 (bs, 2H), 4.14 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H).

Etapa C: Preparación de bencil 3-Hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 4-(2,3-dihidroxipropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (17.80 g, 57.55 mmol) en CH_2Cl_2 (16 mL) y piridina (8.90 mL) bajo nitrógeno se añadieron *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (1.41 g, 11.51 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (12.07 g, 63.30 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, se neutralizó con agua y se extrajo con DCM (5x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 1 M de HCl, agua y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (12.5 g, 75% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS *m/z* = 292.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.53-1.60 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.52, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.52, 6.44 Hz, 1H), 3.41 (bs, 2H), 3.67 (dd, *J* = 12.51, 6.44 Hz, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 9.60, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.60, 4.55 Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H).

Etapa D: Preparación de bencil 3-Azido-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

El bencil 3-hidroxi-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (10 g, 34.31 mmol) se disolvió en piridina (22 mL) bajo nitrógeno, luego se enfrió hasta 0°C. Cloruro de metansulfonilo (8.76 mL, 113.2 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. (Nota: se formó una precipitación). Después de completar la reacción, se diluyó con EtOAc, luego se lavó con H_2O (40 mL), HCl (1 N, 30 mL) y salmuera (30 mL). Las capas acuosas se reextrajeron con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar bencil 3-((metilsulfonil)oxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato en forma de un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 370.0 $[M+H]^+$.

El bencil 3-((metilsulfonil)oxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de la etapa previa se disolvió en DMF (30 mL) bajo nitrógeno. Azida sódica (5.13 g, 78.91 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 50°C durante la noche. Después de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (10.02 g, 92% de rendimiento). LCMS *m/z* = 317.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56-1.70 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.64, 7.07 Hz, 1H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.85 (ddd, *J* = 9.98, 3.16, 1.01 Hz, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H).

Etapa E: Preparación de bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 3-azido-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (13.11 g, 41.43 mmol) en THF (220 mL) se añadieron ácido acético (16.59 mL, 290.0 mmol) y zinc en polvo (10.84 g, 165.7 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 1 h. Después de la reacción

se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con $NaHCO_3$ hasta pH 7. La mezcla se pasó a través de un taco de celite® y se lavó con EtOAc y IPA/DCM (30%). La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (3x). (Nota: El producto aún quedó en la capa acuosa que luego se reextrajo con IPA/DCM (30%). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, en forma de un sólido gomoso blanco que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 291.2 $[M+H]^+$.

El bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de la etapa previa se disolvió en CH_2Cl_2 (220 mL) seguido por la adición de DIEA (14.43 mL, 82.86 mmol) y $(BOC)_2O$ (13.56 g, 62.15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, el solvente se removió, luego se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (11.55 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 391.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 4H), 2.12 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.63 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 8.97, 6.19 Hz, 1H), 4.21-4.43 (m, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H).

Etapa F: Resolución por HPLC quiral de enantiómeros de bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

El bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato racémico (11.55 g, 29.58 mmol) se resolvió para dar dos enantiómeros HPLC quiral preparativa en fase normal en las siguientes condiciones:

Columna: Chiralcel OD, 5 cm x 50 cm ID, 20 µm de tamaño de partícula

Eluyente: EtOH/Hex (10%) con TEA (0.1%)

Inyección: 800 mg/6 mL por inyección

Gradiente: isocrático

Tasa de flujo: 60 mL/min

Detector: 250 nm

Tiempo de retención: primer enantiómero 28.98 min, segundo enantiómero 39.38 min

El primer enantiómero (28.98 min en columna Chiralcel OD) y segundo enantiómero (39.38 min en columna Chiralcel OD) se controló por HPLC quiral preparativa en fase normal analítica en las siguientes condiciones:

Columna: ChiralPak IC, 250 x 20 mm ID, 5 µm de tamaño de partícula

Eluyente: EtOH/Hex (10%) con TEA (0.1%)

Inyección: 2 mg/mL por inyección

Gradiente: isocrático

Tasa de flujo: 1 mL/min

Detector: 250 nm

Tiempo de retención de primer enantiómero (28.97 min en Chiralcel OD) & % ee: 31.13 min; 100% ee.

Tiempo de retención de segundo enantiómero (39.382 min en Chiralcel OD) & % ee: 28.14 min; 100% ee.

(*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (primer enantiómero, 5.14 g, 45% de rendimiento, 100% ee). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.09, 6.32 Hz, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (br.s., 1H), 7.26-7.39 (m, 5H).

(*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (segundo enantiómero, 4.86 g, 42% de rendimiento, 100% ee): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.10 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.09, 6.32 Hz,

1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.86 (br.s., 1H), 7.24-7.40 (m, 5H).

La estereoquímica se dilucidó usando amida de Mosher como se muestra en el **Ejemplo 1.2** y el **Ejemplo 1.3**, respectivamente.

Ejemplo 1.2: Preparación de (*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida y (*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

Etapa A: Preparación de un enantiómero de *ter*-Butil (8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (del primer enantiómero).

El primer enantiómero de bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (1.13 g, 2.89 mmol) de HPLC quiral en el **Ejemplo 1.1** se disolvió en MeOH (10 mL). Se aplicaron paladio/C (30.72 mg, 0.289 mmol) y un balón de H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la. Al día siguiente, el balón de H_2 se removió. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con EtOAc y MeOH y se concentró para dar un enantiómero de *ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato (0.64 g, 86% de rendimiento) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 257.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.95 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 2.78 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H).

El enantiómero antes obtenido de *ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato (0.64 g, 2.49 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (12 mL). DIEA (1.00 mL, 5.77 mmol) se añadió, luego la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A la solución enfriada se añadió cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0.92 g, 4.04 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.12 g, 87% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 447.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, *J* = 13.01, 6.44 Hz, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, *J* = 8.97, 6.44 Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de un enantiómero de 8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

A una solución de *ter*-butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (1.12 g, 2.50 mmol) obtenido en la **Etapa A** anterior en CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente se añadió HCl 4N (en dioxano, 6.25 mL, 25.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, se concentró para dar el compuesto del título (1.19 g, 125% de rendimiento) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 347.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.52-1.72 (m, 3H), 1.73-1.90 (m, 2H), 2.06 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.53-2.70 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.60, 4.29 Hz, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 7.64-7.83 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.44 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de (*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

A una solución de la 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina antes obtenida (10 mg, 26,12 µmol) y DIEA (7.54 µL, 43.30 µmol) en THF (1 mL) se añadió cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoílo (7.92 mg, 31.34 µmol), luego se agitó durante 1.5 h. La reacción se neutralizó con agua, luego se extrajo con DCM. La capa acuosa se reextrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (12 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La estereoquímica del compuesto del título se dilucidó por RMN. LCMS *m/z* = 563.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53-1.64 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.79 (qd, *J* = 5.68, 3.41 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 1.52 Hz, 3H), 3.49 (td, *J* = 11.62, 8.59 Hz, 2H), 3.59 (dd, *J* = 9.73, 3.41 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 2.27 Hz, 2H), 7.64 (qd, *J* = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de (*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

A una solución de la 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina obtenida arriba (10 mg, 26.12 µmol) y DIEA (6.82 µL, 39.17 µmol) en THF (1 mL) se añadió cloruro de (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoílo (7.92 mg, 31.34 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se neutralizó con agua, luego se extrajo con DCM. La capa acuosa se reextrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (12 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La estereoquímica del compuesto del título se dilucidó por RMN. LCMS *m/z* = 563.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.26 Hz, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 9.85, 5.56 Hz, 1H), 4.48 (dq, *J* = 5.24, 3.81 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.78 Hz, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (qd, *J* = 7.71, 7.45 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Ejemplo 1.3: Preparación de (*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida y (*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

Etapa A: Preparación de un enantiómero de *ter*-Butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (del segundo enantiómero).

El segundo enantiómero de bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (1.14 g, 2.92 mmol) de HPLC quiral en el Ejemplo 1.1 se disolvió en MeOH (10 mL). A la solución resultante, se aplicaron Paladio/C (31.07 mg, 0.29 mmol) y balón de H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al día siguiente, el balón de H_2 se removió. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con EtOAc y MeOH y se concentró para dar un enantiómero de *ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato (Pico 2, 735 mg, 98% de rendimiento) en forma de una goma incolora que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 257.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.45 (m, 11H), 1.52 (dd, *J* = 6.69, 3.41 Hz, 4H), 1.96 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.59, 6.82 Hz, 1H), 3.91-4.07 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H).

El enantiómero antes obtenido de *ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato se redisolvió en CH_2Cl_2 (12 mL) después de la adición de DIEA (1.02 mL, 5.84 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se añadió cloruro de naftalen-2-sulfonilo (0.93 g, 4.09 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1.07 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 447.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.52 (dd, *J* = 12.88, 6.32 Hz, 1H), 1.56-1.62 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 3H), 3.70 (dd, *J* = 8.72, 6.44 Hz, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.67-

7.78 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de un enantiómero de 8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

A una solución de *ter*-butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (1.07 g, 2.39 mmol) obtenido en la **Etapa A** anterior en DCM a temperatura ambiente se añadió HCl (4N en dioxano, 5.97 mL, 23.89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, se concentró para dar el compuesto del título (934 mg, 102% de rendimiento) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 347.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53-1.72 (m, 3H), 1.80 (d, *J* = 3.79 Hz, 2H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 3.39 (d, *J* = 15.41 Hz, 3H), 3.57 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de (*S*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

A una solución de la 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina antes obtenida (10 mg, 26.12 µmol) y DIEA (7.54 µL, 43.30 µmol) en THF (1 mL) se añadió cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoílo (7.92 mg, 31.34 µmol). La reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se reextrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el compuesto del título (11 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La estereoquímica del compuesto del título se dilucidó por RMN. LCMS *m/z* = 563.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65-1.80 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.13 (dd,

J = 13.64, 7.58 Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 1.52 Hz, 3H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.88 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de (*R*)-3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-N-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)-2-fenilpropanamida.

A una solución de la 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina antes obtenida (10 mg, 26.12 µmol) y DIEA (7.54 µL, 43.30 µmol) en THF (1 mL) se añadió cloruro de (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoílo (7.92 mg, 31.34 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación, se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. La capa acuosa se reextrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título (12 mg, 82% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. La estereoquímica del compuesto del título se dilucidó por RMN. LCMS *m/z* = 563.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54-1.66 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 3H), 2.06 (dd, *J* = 13.52, 7.45 Hz, 1H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 1.52 Hz, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 9.60, 3.54 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H).

Ejemplo 1.4: Preparación de (*R*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Etapa A: Preparación de bencil 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

A una mezcla helada de bencil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (900.00 g, 3.86 mol), 3-bromoprop-1-eno (1.17 kg, 9.65 mol) y NH_4Cl (3.30 L) en THF (750.00 mL) se añadió Zn

(630.74 g, 9.65 mol) en porciones a 5-10°C. Después de la adición, la mezcla se mantuvo a 30°C durante 3 h. Después de consumir el bencil 4-oxopiperidin-1-carboxilato, la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 L x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (1.02 kg, crudo) en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45-1.75 (m, 4 H), 2.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.23 (bs, 1 H), 3.92 (bs, 2 H), 5.05-5.25 (m, 4 H), 5.75-5.95 (m, 1 H), 7.25-7.45 (m, 5 H).

Etapa B: Preparación de bencil 4-(2,3-Dihidroxipropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

A una solución de bencil 4-alil-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1.16 kg, 4.21 mol) en THF (2.20 L), acetona (2.20 L) y H_2O (2.20 L) se añadieron $K_2OsO_4{\cdot}2H_2O$ (7.76 g, 21.05 mmol) y NMO (1.04 kg, 8.84 mol, 933.08 mL). A continuación, la reacción se agitó a 30°C durante 12 h. La mezcla se diluyó con solución acuosa de Na_2SO_3 saturado (5 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino sin ulterior purificación (1.10 kg, 83.14% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40-1.60 (m, 6H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.65-3.86 (m, 3H), 4.52-4.62 (m, 2H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H).

Etapa C: Preparación de bencil 3-((Metilsulfonil)oxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 4-(2,3-dihidroxipropil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (1.34 kg, 4.33 mol), DMAP (158.75 g, 1.30 mol) y piridina (1.03 kg, 12.99 mol, 1.05 L) en DCM (5.36 L) se añadió MsCl (1.13 kg, 9.86 mol, 763.51 mL) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 3 hrs. A continuación, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 40°C durante 12 h. A continuación, la mezcla se añadió MsCl adicional (319.00 g, 2.78 mol, 215.54 mL) a 25°C y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM (5 L), se lavó con HCl 1

N (4 L) y salmuera (4 L) en secuencia. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1.55 kg) en forma de un aceite marrón, que se usó directamente para la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.75 (m, 6H), 1.96-2.20 (m, 2H), 3.12-3.41 (m, 5H), 3.50-3.67 (m, 2H), 3.94-3.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H).

Etapa D: Preparación de bencil 3-Amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 3-((metilsulfonil)oxi)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (300.00 g, 812.06 mmol) en DMF (1.50 L) se añadió NaN_3 (61.00 g, 938.32 mmol, 32.97 mL) en H_2O (150.00 mL) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 h. PPh_3 (425.99 g, 1.62 mol, 2.00 eq) se añadió en porciones a 70°C (precaución: gas generado). La mezcla se agitó a 70°C durante otras 2 h. Después de enfriar hasta 15°C, el agua (6 L) se añadió y la mezcla se alcalinizó hasta pH = 10 con Na_2CO_3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 L x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (3 L x 3). La fase acuosa combinada se alcalinizó hasta pH = 10 con NaOH, se extrajo con acetato de etilo (3 L x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 L), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (153.00 g, 58.4% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (s, 1H), 1.42-1.85 (m, 5H), 2.05 (dd, *J* = 12.8 Hz, 5.4 Hz, 1H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.57-3.80 (m, 3H), 3.93 (dd, *J* = 6.4 Hz, 5.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H).

Etapa E: Preparación de (*R*)-bencil 3-Amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (126 g, 434 mmol, 1.0 eq) en MeOH (2.5 L) se añadió ácido di-p-toluoil-D-tartárico (37 g, 95.5 mmol, 0.44 eq) y la mezcla se calentó hasta 78°C. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla se enfrió hasta 25°C lentamente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido blanco se recolectó por filtración y el sólido se lavó con MeOH (500 mL). La torta filtrante se

añadió a solución acuosa de $NaHCO_3$ (500 mL) y se extrajo con DCM (1 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (54 g) que se analizó por cromatografía fluida supercrítica (SFC) (AD-3S_4_25_3ML; Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3 µm; fase móvil: 25% de isopropanol (0.05% de DEA) en CO_2; tasa de flujo: 3 mL/min; longitud de onda: 220 nm) para tener un valor ee del 93%. El material anterior (42 g, 145 mmol, 1.0 eq) se disolvió con MeOH (800 mL), seguido por la adición de ácido di-p-toluoil-D-tartárico (27 g, 69 mmol, 0.96 eq). La mezcla se calentó hasta 78°C. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla se enfrió hasta 25°C lentamente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido blanco se recolectó por filtración, se lavó con EtOH (500 mL). La torta se añadió a $NaHCO_3$ acuoso (500 mL) y se extrajo con DCM (1 L x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (36 g, 97.5% ee) en forma de un aceite incoloro.

Etapa F: Preparación de (*R*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (36 g, 124 mmol, 1.0 eq) en DCM (600 mL) se añadieron TEA (25 g, 248 mmol, 2.0 eq) y Boc_2O (30 g, 136 mmol, 1.1 eq). La reacción se agitó a 20°C durante 6 h. La mezcla se lavó con solución acuosa fría de HCl (1 N, 200 mL) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto del título (44 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 335.1 (M-tBu + H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 1.44-1.64 (m, 5H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 3H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H).

Análisis de SFC: (AD-3S_5_40_3ML; Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3 µm;

fase móvil: 40% etanol (0.05% de DEA) en CO_2; tasa de flujo: 3 mL/min; longitud de onda: 220 nm) 100% ee.

Ejemplo 1.5: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Etapa A: Preparación de (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (97 g, 0.334 mol, 1,0 eq) en MeOH (2,5 L) se añadió ácido di-p-toluoil-L-tartárico (40 g, 104 mmol, 0.62 eq) y la mezcla se calentó hasta 78°C. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla se enfrió hasta 25°C lentamente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido blanco se recolectó por filtración y el sólido se lavó con MeOH (250 mL). La torta filtrante se añadió a solución acuosa de $NaHCO_3$ (300 mL) y se extrajo con DCM (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el residuo (45 g) que se analizó por SFC (AD-3S_4_25_3ML; Columna: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3 µm; fase móvil: 25% de isopropanol (0.05% de DEA) en CO_2; tasa de flujo: 3 mL/min, longitud de onda: 220 nm) para tener un valor ee de 95%. El material anterior (45 g, 150 mmol, 1.0 eq) se disolvió con MeOH (1,2 L), seguido por la adición de ácido di-p-toluoil-L-tartárico (28 g, 72 mmol, 0.96 eq.) y la mezcla se calentó hasta 78°C. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la mezcla se enfrió hasta 25°C lentamente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido blanco se recolectó por filtración, se lavó con EtOH (500 mL). La torta se añadió a solución acuosa de $NaHCO_3$ (300 mL) y se extrajo con DCM (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (40 g, 97.5% ee) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (40 g, 138 mmol, 1.0 eq) en DCM (600 mL) se añadieron TEA (28 g, 276 mmol, 2.0 eq) y Boc_2O (33 g, 152 mmol, 1.1 eq). La reacción se agitó a 20°C durante 6 h. La mezcla se lavó con HCl ac. frío (1 N, 200 mL) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto del título (51 g, 131 mmol, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 335.1 (M-tBu + H); ^{1}H RMN (400 MHz DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 5H), 1.96-2.07 (m, 1H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.10-7.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H).

Análisis de SFC: (AD-3S_5_40_3ML; Columna: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3 µm; fase móvil: 40% etanol (0.05% de DEA) en CO_2; tasa de flujo: 3 mL/min; longitud de onda: 220 nm) 100% ee.

Ejemplo 1.6: Preparación de (*S*)-2-((3-((Ciclopropilmetil)sulfonil)fenoxi)metil)oxirano (Método BB1).

Etapa A: Preparación de 3-Metoxibencensulfinato de sodio (Método BB1A).

A una solución de sulfito de sodio (3.56 g, 28.26 mmol) y carbonato de sodio (3 g, 28.26 mmol) en H_2O (18.84 mL) se añadió cloruro de 3-metoxibencen-1-sulfonilo (2 mL, 14.13 mmol) y EtOH (9.42 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se azeotropó con tolueno (2x) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 170.8 $[M-H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.75 (s, 3H), 6.77 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-((Ciclopropilmetil)sulfonil)-3-metoxibenceno (Método BB1B).

A una solución de 3-metoxibencensulfinato de sodio (300 mg, 1.55 mmol) en DMF (6.0

mL) se añadió (bromometil)ciclopropano (0.63 g, 1.55 mmol). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas durante 1.5 h a 120°C. A continuación, se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (289 mg, 83% de rendimiento). LCMS *m/z* = 227.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.17 (q, *J* = 5.31 Hz, 2H), 0.59 (td, *J* = 7.20, 5.05 Hz, 2H), 1.02 (tt, *J* = 8.08, 4.80 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.18 (ddd, *J* = 8.15, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.53 (dt, *J* = 8.00, 1.39 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-((Ciclopropilmetil)sulfonil)fenol (Método BB1C).

A una solución de 1-((ciclopropilmetil)sulfonil)-3-metoxibenceno (290 mg, 1.28 mmol) en DCM (6.4 mL) a -20°C bajo nitrógeno, tribromuro de boro (176 µl, 2.56 mmol) en DCM (2.6 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, se enfrió hasta -20°C, luego se neutralizó con MeOH y se neutralizó con NH_3 7 N en MeOH. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de celite® para remover la sal de NH_4Br; la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (229 mg, 72% de rendimiento). LCMS *m/z* = 212.8 $[M]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.12-0.24 (m, 2H), 0.52-0.65 (m, 2H), 0.95-1.07 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.83, 2.40, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-2-((3-((Ciclopropilmetil)sulfonil)fenoxi)metil)oxirano. (Método BB1D).

En un vial de microondas de 5 mL se añadieron 3-((ciclopropilmetil)sulfonil)fenol (100 mg, 0.47 mmol), carbonato de potasio (195 mg, 1.41 mmol) y acetona (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (122 mg, 0.47 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de

enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (121 mg, 87% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 269.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.7: Preparación de (*S*)-2-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol. (Método BB2)

Etapa A: Preparación de 3-((2-Hidroxietil)tio)fenol.

A una solución de 3-mercaptofenol (14.6 g, 115.7 mmol) en DCM (400 mL) con DIEA (40.31 mL, 231.4 mmol) a 0°C bajo nitrógeno se añadió una solución de 2-bromoetanol (17.35 g, 138.9 mmol) en DCM (75 mL) a través de un embudo adicional. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, se neutralizó con solución acuosa de HCl (0.5 N) hasta pH 6, luego la capa orgánica se separó. La capa acuosa se reextrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21.65 g, 62% de rendimiento). LCMS *m/z* = 171.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.97 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 8.72, 1.39, 1.26 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-((2-Hidroxietil)sulfonil)fenol.

A una solución de 3-((2-hidroxietil)tio)fenol (21.65 g, 78.9 mmol) en MeOH (217.5 mL) y H_2O (54.38 mL) a 0°C se añadió peroximonosulfato de potasio, Oxone® (72.95 g, 157.7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se diluyó en agua, luego se ajustó el pH hasta pH 8-9 usando $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo con DCM.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x) y salmuera (1x), luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14.02 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LCMS *m/z* = 203.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.39 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.97, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de (*S*)-2-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol.

A una mezcla de 3-((2-hidroxietil)sulfonil)fenol (14.02 g, 45.76 mmol) y carbonato de potasio (18.97 g, 137.3 mmol) en acetona (91.51 mL) bajo nitrógeno se añadió (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (11.86 g, 45.76 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con acetona, luego se concentró. El residuo se redisolvió en EtOAc y se lavó con solución de NaOH acuoso (1 N), agua y salmuera. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15.23 g, 85% de rendimiento). LCMS *m/z* = 259.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.74 (dd, *J* = 5.05, 2.53 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 4.29 Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 11.37, 6.57 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.37, 2.53 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 8.27, 1.29 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H).

Ejemplo 1.8: Preparación de (*S*)-2-((3-(Metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (Método BB3).

Etapa A: **Preparación de 3-(Metilsulfonil)fenol (Método BB3A)**.

A una solución de 1-metoxi-3-(metilsulfonil)benceno (2.58 g, 13.86 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) a menos de -20°C se añadió lentamente una solución de tribromuro de boro (2.63 mL, 27.72 mmol) bajo nitrógeno. La reacción cambió de color de amarillo pálido a color rojo. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta -20°C, luego se neutralizó con MeOH y luego se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ añadiendo lentamente en la solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ seguido por la adición de $NaHCO_3$ sólido. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se reextrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.46 g, 103% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 173.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.09 (s, 3H), 7.15 (ddd, *J* = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-2-((3-(Metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano.

A una solución de 3-(metilsulfonil)fenol (2.46 g, 14.29 mmol) en acetona (70 mL) se añadió carbonato de potasio (3.95 g, 28.57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (3.70 g, 14.29 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 70°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con acetona y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.03 g, 93% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 229.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.79 (dd, *J* = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.21, 2.65, 1.01 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H).

Ejemplo 1.9: Preparación de (*S*)-2-((3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (Método BB4).

Etapa A: Preparación de 3-(Ciclopropiltio)fenol.

A una suspensión agitada de ter-butóxido de potasio (8.00 g, 71.33 mmol) en DMSO (70 mL) bajo nitrógeno se añadió 3-mercaptofenol (5 g, 39.63 mmol) a 0°C; la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, bromociclopropano (5.72 mL, 71.33 mmol) se añadió en la mezcla de reacción. La reacción se calentó a 90°C durante la noche. Después de completar la reacción, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa saturada de NH_4Cl (2x) y salmuera. La capa acuosa se reextrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6.19 g, 85% de rendimiento). LCMS *m/z* = 167.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68-0.74 (m, 2H), 1.05-1.12 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.60 (dt, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 7.83, 1.64, 0.88 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-2-((3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano.

A un recipiente de base redonda que contenía Al_2O_3 (56 g) se añadió agua (71 mL). A esta mezcla una solución de 3-(ciclopropiltio)fenol (6.19 g, 33.60 mmol) en CCl_4 (170 mL) se añadió seguido por la adición de peroximonosulfato de potasio (Oxone®) (31.09 g, 67.21 mmol). La reacción se calentó a 40°C durante 8 h; luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 3-(ciclopropilsulfonil)fenol (7.07 g, 106% de rendimiento) en forma de un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 199.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H),

1.33-1.39 (m, 2H), 2.49 (tt, *J* = 8.05, 4.83 Hz, 1H), 6.18 (bs, 1H), 7.13 (dt, *J* = 6.51, 2.56 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 3H).

A una solución de 3-(ciclopropilsulfonil)fenol en acetona (170.0 mL) se añadió carbonato de potasio (9.29 g, 67.21 mmol) y (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (8.71 g, 33.60 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con acetona y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7.63 g, 89% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro. LCMS *m/z* = 255.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 2.47 (tt, *J* = 7.99, 4.89 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 4.29 Hz, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.12, 5.81 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H).

Ejemplo 1.10: Preparación de (*S*)-2-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida (Método BB5).

Etapa A: Preparación de 2-((3-Hidroxifenil)tio)acetamida (Método BB5A).

A una solución de hidróxido de sodio (4.82 g, 123.6 mmol) en MeOH (120 mL) a 0°C se añadió una solución de 3-mercaptofenol (10.51 mL, 103.0 mmol) en MeOH (20 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente luego se agitó durante 30 min. Una solución de 2-bromoacetamida (31.28 g, 226.6 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió en la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite® luego se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, luego el residuo se redisolvió en agua y se extrajo con IPA/DCM (10%, 2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con DCM/Hex (relación de 2:1) para dar el

compuesto del título (17.19 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LCMS *m/z* = 184.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.59 (s, 2H), 6.64 (ddd, *J* = 8.15, 2.34, 0.88 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-((3-Hidroxifenil)sulfonil)acetamida (Método BB5B).

A una solución de 2-((3-hidroxifenil)tio)acetamida (18.04 g, 98.46 mmol) en MeOH (272 mL) y H_2O (68 mL) a 0°C se añadió una solución de peroximonosulfato de potasio (Oxone®) (91.09 g, 196.9 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con MeOH y luego se concentró. El residuo se disolvió en agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH 8. (Nota: La capa acuosa cambió de color a rosa claro). La capa acuosa se extrajo con IPA/DCM (10%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (15.11 g, 71% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 216.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.10 (s, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 7.83, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.58 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de (*S*)-2-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida.

A una solución de 2-((3-hidroxifenil)sulfonil)acetamida (24.35 g, 70.2 mmol) en acetona (351 mL) se añadió carbonato de potasio (19.39 g, 140.3 mmol) y (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (28.5 g, 104.4 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 23 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con acetona y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13.9 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS *m/z* = 272.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.78 (dd, *J* = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.38 (dddd, *J* = 6.13, 3.85, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 3H), 4.36 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 5.61 (bs,

1H), 6.72 (bs, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H).

Ejemplo 1.11: Preparación de (*S*)-(1-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil) metanol (Método BB6).

Etapa A: Preparación de 3-((3-Cloropropil)tio)fenol.

A una solución de 3-mercaptofenol (4.5 g, 35.66 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL, 0.6M) se añadió trietilamina (9.94 mL, 71.33 mmol) a 0°C con agitación vigorosa. La suspensión resultante se añadió 1-bromo-3-cloropropano (6.74 g, 42.80 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se añadió DCM (100 mL) y agua (60 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un líquido amarillento viscoso sin ulterior purificación.

Etapa B: Preparación de 3-((3-Cloropropil)sulfonil)fenol.

El 3-((3-cloropropil)tio)fenol crudo de la Etapa A anterior se disolvió en dioxano y agua (4:1, 100 mL). A esta solución se añadió Oxone® (65.78 g, 107.0 mmol) en porciones. La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para remover los solventes orgánicos. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7.77 g, 89.7% de rendimiento). LCMS *m/z* = 235.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 2.18-2.25 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.20 Hz, 2H), 7.14- 7.19 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H).

Etapa C: Preparación de 3-(Ciclopropilsulfonil)fenol.

A una solución de 3-((3-cloropropil)sulfonil)fenol (5.0 g, 21.30 mmol) en THF (150 mL) se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (1.0 M en MTBE, 46.87 mL, 46.87 mmol) a -78°C, que dio como resultado la formación de una suspensión espesa. La reacción se agitó vigorosamente durante 30 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl 2N (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH/EtOAc (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.6 g, 85.2% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS *m/z* = 199.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H).

Etapa D: Preparación de etil 1-((3-((Etoxicarbonil)oxi)fenil)sulfonil)ciclopropancarboxilato.

A una solución de 3-(ciclopropilsulfonil)fenol (3.6 g, 18.16 mmol) en THF (100 mL) se añadió n-butil-litio (18.75 mL, 46.87 mmol) gota a gota a -78°C. La reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Luego se añadió etil cloroformiato (5.27 mL, 55.39 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6.4 g, 87.7% de rendimiento) sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 343.2 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de 3-((1-(Hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenol (Método BB6E).

A una solución de etil 1-((3-((etoxicarbonil)oxi)fenil)sulfonil)ciclopropancarboxilato (6,4 g, 18.69 mmol) en THF (20 mL) se añadió solución 2.0 M de hidruro de litio y aluminio (23.43 mL,

46.87 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con NaOH 1N a 0°C para dar como resultado una suspensión espesa. A la suspensión se añadió EtOAc (150 mL) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa de EtOAc se decantó de la suspensión. HCl 6N (100 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h para dar una capa transparente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.74 g, 76.9% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS *m/z* = 229.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04-1.07 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.34 (dt, *J* = 1.41, 7.70 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 9.18 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de (*S*)-(1-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil) metanol.

A una mezcla de 3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenol (2.0 g, 8.76 mmol) y carbonato de potasio (3.63 g, 26.29 mmol) en acetona (30 mL) se añadió (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (2.50 g, 9.638 mmol). La reacción se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y se lavó con acetona (2x10 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.55 g, 90.5% de rendimiento) en forma de un líquido amarillento. LCMS *m/z* = 285.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05-1.08 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 2.69, 4.94 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 4.19, 4.79 Hz, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.66 (bs, 2H), 3.98 (dd, *J* = 6.08, 11.60 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 2.76, 11.05 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.44 -7.45(m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H).

Ejemplo 1.12: Preparación de (*S*)-2,2-Difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol (Método BB7).

Etapa A: Preparación de etil 2,2-Difluoro-2-((3-metoxifenil)tio)acetato.

A una suspensión de hidruro de sodio (0.28 g, 6.99 mmol,) en THF a 0°C se añadió 3-metoxibencenotiol (0.7 g, 4.99 mmol) en THF (2 mL) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de etil 2-bromo-2,2-difluoroacetato (0.70 mL, 5.49 mmol) en THF (0.5 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y se neutralizó con hielo. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.26 g, 82% de rendimiento). LCMS *m/z* = 263.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (t, *J* = 7.15 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (q, *J* = 7.15 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.29 (q, *J* = 7.86 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de Etil 2,2-Difluoro-2-((3-metoxifenil)sulfonil)acetato.

A una solución de etil 2,2-difluoro-2-((3-metoxifenil)tio)acetato (1.26 g, 4.09 mmol) en DCM (75 mL) a 0°C se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (3.36 g, 14.98 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite® luego se lavó con DCM. Al filtrado se añadió $NaHCO_3$ luego se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un taco de celite®. El filtrado se lavó una vez con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.01 g, 69% de rendimiento). LCMS *m/z* = 295.2 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de 2,2-Difluoro-2-((3-metoxifenil)sulfonil)etanol.

A una solución de etil 2,2-difluoro-2-((3-metoxifenil)sulfonil)acetato (261 mg, 0.887 mmol) a 0°C se añadió de hidruro de litio y aluminio (2.0 M, 0.375 mL, 0.750 mmol). Después de agitar

a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1N a 0°C. A la suspensión se añadió 10% de MeOH en DCM y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con 10% de MeOH en DCM (3x). La capa acuosa se extrajo con 10% de MeOH en DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,201 g, 89% de rendimiento). LCMS *m/z* = 253.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.89 (s, 3H), 4.29 (t, *J* = 12.70 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de 3-((1,1-Difluoro-2-hidroxietil)sulfonil)fenol.

A una solución de 2,2-difluoro-2-((3-metoxifenil)sulfonil)etanol (0.201 g, 0.668 mmol) en DCM (2 mL) a -78°C bajo N_2 se añadió una solución de tribromuro de boro (0.142 mL, 1.501 mmol) lentamente. La reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió hasta -20°C, luego se neutralizó con ^{i}PrOH. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de $NaHCO_3$ hasta pH 7, luego se extrajo con 20% de ^{i}PrOH en DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 239.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 4.29 (t, *J* = 12.72 Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H).

Etapa E: Preparación de (*S*)-2,2-Difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol.

A una mezcla de 3-((1,1-difluoro-2-hidroxietil)sulfonil)fenol (0.132 g, 0.555 mmol) y carbonato de potasio (0.207 g, 1.501 mmol) en acetona (15 mL) se añadió (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (0.214 g, 0.826 mmol). La reacción se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetona (2x5 mL). El filtrado

se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.205 g, 69% de rendimiento). LCMS *m/z* = 295.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (t, *J* = 7.33 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 2.18, 4.79 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.24, 5.94 Hz, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.38 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H).

Ejemplo 1.13: Preparación de cloruro de Quinolin-6-sulfonilo.

Etapa A: Preparación de Metil 3-(Quinolin-6-ilsulfonil)propanoato.

A un vial de microondas de 5 mL se añadieron 6-bromoquinolina (200 mg, 0.96 mmol), 3-metoxi-3-oxopropan-1-sulfinato de sodio (0.84 g, 4.81 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.92 g, 4.81 mmol) seguido por DMSO (2 mL). La reacción se desgasificó (2x) con nitrógeno, luego se calentó a 110°C durante la noche. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se filtró a través de un taco de gel de sílice, se lavó con EtOAc y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (95 mg, 33% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS *m/z* = 280.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.77 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.46, 4.42 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.46, 1.14 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de cloruro de quinolin-6-sulfonilo.

A una solución de metil 3-(quinolin-6-ilsulfonil)propanoato (425 mg, 1.52 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se añadió metóxido de sodio (0.35 µL, 1.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se concentró para dar metil quinolin-6-sulfonato en forma de un sólido amarillo. LCMS *m/z* = 266.0 $[M+H]^+$.

El metil quinolin-6-sulfonato obtenido con anterioridad se disolvió en CH_2Cl_2 (15.00 mL)

a 0°C. A continuación, se añadió NCS (0.20 g, 1.52 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó con salmuera, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (199 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LCMS *m/z* = 228.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.78 (dd, *J* = 8.59, 4.29 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.52 Hz, 2H), 8.69 (dd, *J* = 8.59, 1.52 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.14 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

Ejemplo 1.14: Preparación de *ter*-Butil 6-(Clorosulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato.

Etapa A: Preparación de 6-(benciltio)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina.

Una mezcla de 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (1.970 g, 10 mmol), fenilmetanotiol (1.291 mL, 11.00 mmol), DIEA (3.484 mL, 20.00 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0.458 g, 0.500 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió (9,9-dimetil-9*H*-xantene-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0.579 g, 1.000 mmol). La reacción se calentó hasta 150°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. Después de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo en EtOAc. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$(3x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.31 g, 96.1% de rendimiento) en forma de un sólido anaranjado. LCMS *m/z* = 241.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ 4.05 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 3.28 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil 6-(benciltio)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato.

A una solución de 6-(benciltio)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridina (2.304 g, 9.587 mmol) y piridina (1.551 mL, 19.17 mmol) en THF (20 mL) se añadió $(BOC)_2O$ (2.511 g, 11.50 mmol). La reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.59 g, 79.4% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LCMS *m*/*z* = 341.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (s, 9H), 4.10 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 3.28 Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 7.79 (d, *J* = 3.79 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil 6-(Clorosulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (Método BB8C).

A una solución de *ter*-butil 6-(benciltio)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (2.583 g, 7.587 mmol) en AcOH (10 mL)/H_2O (3.333 mL) se añadió NCS (3.039 g, 22.76 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuosa. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.54 0 g, 22.5% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LCMS *m*/*z* = 317.2 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (s, 9H), 6.94 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.54 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Ejemplo 1.15: Preparación de cloruro de 1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo (Método BB9).

Etapa A: Preparación de 7-(benciltio)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina.

A partir de 7-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa A**. LCMS *m*/*z* = 272.8 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de cloruro de 1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-

sulfonilo.

A partir de 7-(benciltio)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa C**. LCMS *m*/*z* = 249.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.00 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Ejemplo 1.16: Preparación de cloruro de 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonilo (Método BB10).

Etapa A: Preparación de 5-(benciltio)-*N*^{2}-metilpiridin-2,3-diamina.

A partir de 5-bromo-*N*^{2}-metilpiridin-2,3-diamina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa A**. LCMS *m*/*z* = 246.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.80 (d, *J* = 4.55 Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.79 (q, *J* = 4.55 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.27 Hz, 1 H)

Etapa B: Preparación de 6-(benciltio)-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina.

A una solución de 5-(benciltio)-N^2-metilpiridin-2,3-diamina (0.195 g, 0.795 mmol) en THF (5 mL) se añadió trimetoximetano (4 mL, 36.56 mol) seguido por la adición de algunas gotas de TFA. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (1.74 g, 87.5% de rendimiento) en forma de un sólido marrón. LCMS *m*/*z* = 256.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 5H), 8.03 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.35 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de cloruro de 3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonilo.

A partir de 6-(benciltio)-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina, el compuesto del título se

preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa C**. LCMS *m*/*z* = 232.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Ejemplo 1.17: Preparación de cloruro de 1-(2-Metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo (Método BB11).

Etapa A: Preparación de 7-Bromo-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina.

A una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina (0.430 g, 2 mmol) en DMF se añadió hidruro de sodio (0.120 g, 3.000 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos. 1-Bromo-2-metoxietano (0.207 mL, 2.200 mmol) se añadió. La reacción se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se extrajo en EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.451 g, 82.6% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m*/*z* = 273.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.58 (t, *J* = 5.43 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 4.80 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 7-(benciltio)-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina.

A partir de 7-bromo-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa A**. LCMS *m*/*z* = 317.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.29 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (t, *J* = 4.55 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.53 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de cloruro de 1-(2-Metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo.

A partir de 7-(benciltio)-1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.14, Etapa C**. LCMS *m/z* = 292.8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 3.36 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.46-4.50 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Ejemplo 1.18: Preparación de cloruro de 7-Fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo (Método BB12).

Al ácido sulfuroclorídico (10.71 g, 91.9 mmol, 30 eq) a 0°C se añadió 7-fluoroquinolin-4-ol (500 mg, 3.06 mmol, 1.0 eq) bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió en hielo gota a gota. El precipitado resultante se filtró y la torta filtrante se lavó con CH_3CN/H_2O (2:1), el filtrado se liofilizó para dar el compuesto del título (550 mg, 65% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 261.9 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6.90 (br.s, 1H), 7.59 (td, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1H).

Ejemplo 1.19: Preparación de cloruro de 4-Hidroxi-7-metilquinolin-3-sulfonilo (Método BB13).

Al ácido sulfuroclorídico (10.98 g, 94.2 mmol) a 0°C se añadió 7-metilquinolin-4-ol (500 mg, 3.14 mmol) bajo atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió en hielo gota a gota. El precipitado resultante se filtró y la torta filtrante se lavó con CH_3CN/H_2O (3:1), el filtrado se liofilizó para dar el compuesto del título (250 mg, 17% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo, luego la purificación no pudo mejorar la pureza. LCMS *m/z* = 258.0 $[M+H]^+$; ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2.57 (s, 3 H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.82 (br.s., 1 H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 9.07-9.15 (m, 1H).

Ejemplo 1.20: Preparación de cloruro de 1*H*-Indol-3-sulfonilo (Método BB14).

Etapa A: Preparación de ácido 1*H*-Indol-sulfónico.

Una solución de 1*H*-indol (2.0 g, 17.07 mmol) y complejo de trióxido de azufre y piridina (2.72 g, 17.07 mmol) en piridina (10 mL) se calentó bajo agitación durante 2 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con dietil éter (2x20 mL). La fase acuosa se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa B: Preparación de cloruro de 1*H*-Indol-3-sulfonilo.

La sal de piridinio de ácido The 1*H*-indol-sulfónico de la etapa previa se disolvió en 40 mL de una mezcla 1:1 de sulfolano (20 mL)-MeCN (20 mL). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió tricloruro de fosforilo (6 mL, 64.57 mmol) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió agua fría (10 mL) gota a gota a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.7 g, 40% de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón. LCMS m/z = 216.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ ppm 7.38-7.46 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 6.57, 2.78 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 6.57, 2.78 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.77 (bs, 1H).

Ejemplo 1.21: Preparación de 3-((3-Metoxifenil)sulfonil)ciclobutanol.

A una solución de 1-metoxi-3-(metilsulfonil)benceno (200 mg, 1.074 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se añadió gota a gota n-butil-litio (2.5 M en hexano, 0.86 mL, 2.15 mmol), que dio como resultado la formación de suspensión amarillenta y se continuó agitando durante 1 h a

0°C. A continuación, 2-(clorometil)oxirano (99.37 mg, 1.07 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se neutralizó con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.248 g, 86% de rendimiento) en forma de un líquido espeso. LCMS *m*/*z* = 243.0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.40-2.52 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 3.36 (quin, J= 8.21 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.20 (quin, *J* = 7.70 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.14, 2.37 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H).

Ejemplo 1.22: Preparación de 2-((3-Fluoro-5-metoxifenil)tio)etanol.

Una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-5-metoxibenceno (0.5 g, 2.44 mmol), 2-mercaptoetanol (0.210 g, 2.683 mmol), DIEA (0.94 mL, 5.37 mmol), Pd2(dba)3 (0.22 g, 0.24 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xantene-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0.14 g, 0.24 mmol) en DMF (2 mL) se calentó hasta 110°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se filtró a través de un taco de celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título sin ulterior purificación.

Ejemplo 1.23: Preparación de 7-(benciltio)-1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

Etapa A: Preparación de Etil 2-((5-Bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il)oxi)acetato.

A una solución de 5-bromo-2-cloro-4-metil-3-nitro-piridina (5.00 g, 19.9 mmol) en etil 2-hidroxiacetato (12.42 g, 119 mmol) a temperatura ambiente se añadió DBU (9.08 g, 59.7 mmol)

gota a gota. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a pardo rojizo. La mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción luego se neutralizó con 30 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.0 g, 29% de rendimiento, 91% de pureza) en forma de un sólido amarillo.

Etapa B: Preparación de 7-Bromo-8-metil-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-ona.

A una solución de etil 2-((5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il)oxi)acetato (2.00 g, 5.70 mmol, 91% de pureza 1.0 eq) en EtOH (4 mL) y AcOH (10 mL) a temperatura ambiente se añadió zinc en polvo (2.05 g, 31.4 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. Al residuo se añadió MeOH (20 mL) y el pH se ajustó en 9 por amoníaco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1.40 g, crudo) en forma de un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa C: Preparación de 7-Bromo-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina.

A la solución de 7-bromo-8-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona (1.40 g crudo, 5.76 mmol, 1.0 eq) en THF (5 mL) se añadió BH_3•THF (23 mL, solución 1 M en THF, 23 mmol, 4.0 eq) a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla luego se calentó hasta 80°C durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición 3 mL de H_2O y 3 mL de MeOH. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (800 mg, 54% de rendimiento, 89% de pureza) en forma de un sólido blanco.

Etapa D: Preparación de 7-Bromo-1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina.

A una solución de 7-bromo-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina (800 mg, 3.11

mmol, 89% de pureza) en DMF (6 mL) bajo atmósfera de N_2 se añadió NaH (167.60 mg, 60% de pureza, 4.19 mmol) y luego se agitó a 0°C durante 1 hora. A la solución anterior se añadió yodometano (13.00 g, 91.4 mmol) a 0°C y luego se agitó a 20°C durante 1 h más. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (4 mL), se diluyó con H_2O (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (690 mg, 65% de rendimiento, 80% de pureza) en forma de un aceite blanco.

Etapa E: Preparación de 7-(benciltio)-1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A un tubo de microondas se añadieron fenilmetanotiol (1.46 g, 11.7 mmol, 3.0 eq), 7-bromo-1,8-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina (950 mg, 3.91 mmol), dioxano (6.00 mL), Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (1.43 g, 1.96 mmol, 0.50 eq), tri-*ter*-butilfosfina (791 mg, 3.91 mmol, 1.0 eq) y DIEA (2.02 g, 15.6 mmol, 4.0 eq) bajo atmósfera de N_2. El tubo sellado se calentó a 150°C durante 6 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC (condición básica) para dar el compuesto del título (500 mg, 44% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. LCMS m/z = 287,4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 2.17 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.31-4.38 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.94 (s, 1H).

Ejemplo 1.24: Preparación de (*R*)-7-(benciltio)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

Etapa A: Preparación de (*R*)-Metil 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)propanoato.

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (8.00 g, 33.7 mmol, 1.0 eq), metil (2*R*)-

2-hidroxipropanoato (10.52 g, 101 mmol, 3.0 eq) en MeCN (250 mL) se añadió K_2CO_3 (18.63 g, 135 mmol, 4.0 eq). La reacción se agitó a 75°C durante 15 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (4.84 g, 47% de rendimiento) en forma de aceite amarillo.

Etapa B: Preparación de (*R*)-7-Bromo-3-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona.

A una solución de (*R*)-metil 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)propanoato (4.80 g, 15.7 mmol) en AcOH (250 mL) se añadió polvo de Fe (4.39 g, 78.7 mmol) y luego la mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (10 g) sin ulterior purificación.

Etapa C: Preparación de (*R*)-7-Bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona.

A una solución de (*R*)-7-bromo-3-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona (4.81 g cruda, 19.8 mmol) en acetona (80 mL) se añadió MeI (3.98 g, 28.0 mmol) y K_2CO_3 (2.74 g, 19.8 mmol). La mezcla se agitó a 50-70°C durante 15 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1.24 g, 24% de rendimiento, 88% de pureza) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 256.9 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de (*R*)-7-Bromo-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A una solución de (*R*)-7-bromo-1,3-dimetil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona (400 mg, 1.37 mmol, 88% de pureza) en THF (40 mL) se añadió BH_3•THF (15.6 mL, solución 1 M en THF, 15.6 mmol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla luego se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición MeOH (4 mL) a 0°C y luego HCl 1 M se añadió para ajustar el pH <7. La mezcla luego se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió solución acuosa 1 M de NaOH para ajustar pH >7. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL).La fase

orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (269 mg, 71% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ESI): *m/z* = 242.9 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de (*R*)-7-(benciltio)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A partir de (*R*)-7-bromo-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.23, Etapa E**. LCMS m/z = 287.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.48 (dqd, *J* = 8.5, 6.3 , 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 1.25: Preparación de (3*S*)-7-bencilsulfanil-1,3-dimetil-2,3-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

Etapa A: Preparación de Metil (2*S*)-2-[(5-Bromo-3-nitro-2-piridil)oxi]propanoato.

A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (8.00 g, 33.7 mmol), metil (2*S*)-2-hidroxipropanoato (10.52 g, 101 mmol) en MeCN (100 mL) se añadió K_2CO_3 (18.63 g, 135 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (6.10 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Etapa B: Preparación de (3*S*)-7-Bromo-3-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-ona.

A una solución de (*S*)-metil 2-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)propanoato (5,00 g, 16,4 mmol) en AcOH (50 mL) se añadió hierro en polvo (4.58 g, 82.0 mmol) y luego la mezcla se calentó hasta 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por resina básica para dar el compuesto del título (3.58 g, 90% de

rendimiento) sin ulterior purificación.

Etapa C: Preparación de (3*S*)-7-Bromo-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A una solución de (3*S*)-7-bromo-3-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-ona (2.20 g, 9.05 mmol) en THF (100 mL) se añadió BH_3•THF (90.5 mL, solución 1 M en THF, 90.5 mmol) a 0°C. La reacción luego se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición MeOH (4.0 mL) a 0°C y luego HCl (1 M, 2.0 mL) se añadió para ajustar el pH <7. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NaOH (solución acuosa 1 M, 4.0 mL) para lograr un pH >7. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (679 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Etapa D: Preparación de (3*S*)-7-Bromo-1,3-dimetil-2,3-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A una solución de (3*S*)-7-bromo-3-metil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2-ona (100 mg, 411 µmol) en DMF (20 mL) se añadió NaH (104 mg, 2.59 mmol, 60% de pureza) a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h antes de neutralizar con agua helada. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (80 mg, 80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Etapa E: Preparación de (3*S*)-7-bencilsulfanil-1,3-dimetil-2,3-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A partir de (3*S*)-7-bromo-1,3-dimetil-2,3-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.23, Etapa E**. LCMS m/z = 287.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.43-4.53 (m,

1H), 6.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 1.26: Preparación de 7-bencilsulfanil-1,3,3-trimetil-2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

Etapa A: Preparación de 2-Bromo-*N*-(5-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)-2-metilpropanamida.

A una solución de 3-amino-5-bromopiridin-2-ol (4.00 g, 21.2 mmol, 1.0 eq) en THF (40 mL) se añadió TEA (6.42 g, 63.5 mmol) y bromuro de 2-bromo-2-metil-propanoílo (5.35 g, 23.3 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 17°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (6.30 g, crudo) en forma de un sólido blanco sin ulterior purificación. LCMS: *m/z* = 336.9. $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de 7-Bromo-3,3-dimetil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona.

A una solución de 2-bromo-*N*-(5-bromo-2-hidroxipiridin-3-il)-2-metilpropanamida (5.30 g, 15.7 mmol) en DMF (130 mL) se añadió K_2CO_3 (6.50 g, 47.0 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 8 h bajo atmósfera de N_2. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.70 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

Etapa C: Preparación de 7-Bromo-3,3-dimetil-1,2-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A una solución de 7-bromo-3,3-dimetil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona (2.70 g, 10.5 mmol) en THF (20 mL) se añadió BH_3•THF (31.5 mL, solución 1 M en THF, 31.5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N_2. La reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de H_2O (3 mL) y MeOH (3 mL). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2.80 g, crudo) en forma de un sólido amarillo. LCMS *m/z* = 243.0 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de 7-Bromo-1,3,3-trimetil-2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A una solución de 7-bromo-3,3-dimetil-1,2-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazina (2.80 g, 11.5 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NaH (691 mg, 17.3 mmol, 60% de pureza) a 0°C durante 30 minutos bajo atmósfera de N_2. A continuación, yodometano (2.45 g, 17.3 mmol) se añadió a 0°C. La reacción se agitó a 15°C durante 1 h. La mezcla se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanco.

Etapa E: Preparación de 7-bencilsulfanil-1,3,3-trimetil-2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazina.

A partir de 7-bromo-1,3,3-trimetil-2*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazina, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.23, Etapa E**. LCMS *m/z* = 301.1 $[M+H]^+$; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 1.38 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 1.27: Preparación de 7-bencilsulfanil-1-metil-espiro[2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano].

Etapa A: Preparación de Metil 1-[(5-Bromo-3-nitro-2-piridil)oxi]ciclopropancarboxilato.

A una mezcla de metil 1-hidroxiciclopropancarboxilato (3.00 g, 25.82 mmol) en THF (100 mL) se añadió NaH (1.55 g, 38.7 mmol, *60% de pureza*) en porciones a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (6.13 g, 25.8 mmol*)* en THF (20 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h. La solución se neutralizó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (5.35 g, 65% de rendimiento) en forma de un sólido rojo. LCMS

m/z = 316.9 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de 7-Bromoespiro[1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropan]-2-ona.

A una mezcla de metil 1-[(5-bromo-3-nitro-2-piridil)oxi]ciclopropancarboxilato (2.00 g, 6.31 mmol) en AcOH (8 mL) y EtOH (3 mL) se añadió zinc en polvo (2.10 g, 32.1 mmol). La reacción luego se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2.20 g) en forma de un sólido amarillo sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 255.0 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de 7-Bromoespiro[1,2-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano].

A una solución de 7-bromoespiro[1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropan]-2-ona (3.00 g, 10.2 mmol) en THF (20 mL) se añadió borano;tetrahidrofurano (40.9 mL, solución 1 M en THF, 40.9 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N_2. La reacción luego se agitó a 80°C durante 3 h. Después de enfriar hasta 20°C, se añadió metanol (10 mL) y la solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (15 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 20 mL), agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL). La capa orgánica luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1.50 g, 28% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS *m/z* = 240.9 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de 7-Bromo-1-metil-espiro[2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano].

A una solución de 7-bromoespiro[1,2-dihidropirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano] (1.00 g, 1.91 mmol, 46% de pureza, 1.0 eq) en DMF (25 mL) se añadió NaH (60 mg, 2.48 mmol, 60% de pureza, 0.78 eq) a 0°C, después de agitar durante 5 minutos, yodometano (542 mg, 3.82 mmol, 2.0 eq) se añadió. La reacción se agitó a 0°C durante 1.5 horas y luego se neutralizó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La solución de reacción se extrajo con acetato

de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL) y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (400 mg, 66% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. LCMS *m/z* = 255.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.71-0.79 (m, 2H), 1.13-1.22 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de 7-bencilsulfanil-1-metil-espiro[2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano].

A partir de 7-bromo-1-metil-espiro[2*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-3,1'-ciclopropano], el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en **el Ejemplo 1.23, Etapa E** (excepto condición ácida de HPLC). LCMS *m/z* = 299.1 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.72-0.82 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

Ejemplo 1.28: Preparación de (*S*)-(1-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclobutil) metanol.

Etapa A: Preparación de Etil 1-((3-Metoxifenil)tio)ciclobutancarboxilato.

A una solución de 3-metoxibencenotiol (0.88 mL, 7.13 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió hidróxido de potasio en polvo (0.44 g, 7.85 mmol), seguido por etil 1-bromociclobutancarboxilato (1.63 g, 7.85 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y se enjuagó con EtOH (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). La capa acuosa se reextrajo con DCM (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1.7 g, 90% de rendimiento) sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 267.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (t, *J* =

7.07 Hz, 3H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.14-2.32 (m, 3H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.34, 2.53 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.08 Hz, 1 H).

Etapa B: Preparación de Etil 1-((3-Metoxifenil)sulfonil)ciclobutancarboxilato.

A una solución de etil 1-((3-metoxifenil)tio)ciclobutancarboxilato (0.60 g, 2.25 mmol) en dioxano/H_2O (20 mL/5 mL, 4:1) se añadió en varias porciones de Oxone® (4.15 g, 6.76 mmol). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con dioxano (20 mL). El filtrado se concentró y la solución acuosa resultante se extrajo con DCM (3x40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, luego se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0.6 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 299.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.98 (ddd, *J* = 13.89, 9.98, 7.71 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 6.95, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.01 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 2 H).

Etapa C: Preparación de (1-((3-Metoxifenil)sulfonil)ciclobutil)metanol.

A una solución de etil 1-((3-metoxifenil)sulfonil)ciclobutancarboxilato (0.6 g, 1.99 mmol) en THF a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (2.0 M, 1.13 mL, 2.25 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se neutralizó con NaOH 1 N a 0°C. A la suspensión se añadió MeOH/DCM (10%) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con MeOH/DCM (10%, 3x). La capa acuosa se extrajo con MeOH/DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0.55 g, 92% de rendimiento) sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 257.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.94-2.10 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.21 (dt, *J* = 7.52, 1.17 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 2 H).

Etapa D: Preparación de 3-((1-(hidroximetil)ciclobutil)sulfonil)fenol.

A una solución de (1-((3-metoxifenil)sulfonil)ciclobutil)metanol (0.55 g, 2.08 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a -78°C se añadió una solución de tribromuro de boro (0.43 mL, 4.51 mmol) lentamente bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió hasta -20°C y se neutralizó con ^{i}PrOH. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de $NaHCO_3$ hasta pH 7. La mezcla resultante se extrajo con ^{i}PrOH/DCM (20%). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron, luego se concentraron para dar el compuesto del título (0.49 g, 84% de rendimiento) sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 243.0 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de (*S*)-(1-((3-(Oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclobutil) metanol.

A una mezcla de 3-((1-(hidroximetil)ciclobutil)sulfonil)fenol (280 mg, 1.16 mmol) y carbonato de potasio (0.48 g, 3.47 mmol) en acetona (10 mL) se añadió (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (0.30 g, 1.16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido material se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con acetona (2x5 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.30 g, 84% de rendimiento). LCMS *m/z* = 299.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.91-2.09 (m, 4H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.78 (dd, *J* = 4.80, 2.53 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.32 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 11.12, 6.06 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.24, 2.65 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 2 H).

Ejemplo 1.29: Preparación de (*S*)-2-Metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol.

Etapa A: Preparación de Etil 2-((3-Hidroxifenil)tio)-2-metilpropanoato.

Una solución de 3-mercaptofenol (1.0 g, 7.93 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió

hidróxido de sodio acuoso 1.0 N (8.72 mL, 8.72 mmol) gota a gota durante un período de 30 min a -5°C. La reacción se agitó a -5°C durante 1 h. Una solución de etil 2-bromo-2-metilpropanoato (1.70 g, 8.72 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió a -5°C durante un período de 15 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con 25 mL de agua y 100 mL de TBME. Después de la extracción y la separación de fases, la fase orgánica se lavó con 50 mL de $NaHCO_3$ saturado y 50 mL de salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.47 g, 77% de rendimiento). LCMS *m/z* = 241.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.51 (s, 6H), 4.13 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 7.64, 1.36 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de Etil 2-((3-Hidroxifenil)sulfonil)-2-metilpropanoato.

A una solución de etil 2-((3-hidroxifenil)tio)-2-metilpropanoato (500 mg, 2.08 mmol) en dioxano/agua (4:1. 30 mL) se añadieron en varias porciones de Oxone® (3.84 g, 6.24 mmol). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. El sólido blanco se filtró y se lavó con dioxano (20 mL) y el filtrado se concentró. La solución acuosa resultante se extrajo con DCM (3x40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.54 g, 91% de rendimiento). LCMS *m/z* = 273.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 4.13 (q, *J* = 7.16 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H).

Etapa C: Preparación de 3-((1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)fenol.

A una solución de etil 2-((3-hidroxifenil)sulfonil)-2-metilpropanoato (500 mg, 1.84 mmol) en THF (30 mL) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (2.0 M en THF, 1.10 mL, 2.20 mmol).

Después de agitar a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se neutralizó con agua y HCl acuoso (6.0 M) a 0°C, luego se calentó hasta temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió ^{i}PrOH/DCM (20%) luego se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con ^{i}PrOH/DCM (20%, 3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (411 mg, 97% de rendimiento) sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 231.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 7.12 (ddd, *J* = 8.15, 2.46, 1.01 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-2-Metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol.

A una mezcla de 3-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)fenol (411 mg, 1.79 mmol) y carbonato de potasio (0.76 g, 5.51 mmol) en acetona (30 mL) se añadió (*S*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (0.52 g, 2.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con acetona (2x10 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.50 g, 95% de rendimiento) en forma de un líquido espeso. LCMS *m/z* = 287.0 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (s, 6H), 2.78 (dd, *J* = 4.80, 2.78 Hz, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 4.29 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 11.24, 5.94 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 1.01 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H).

Ejemplo 1.30: Preparación de (*R*)-8-((1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

Etapa A: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil 1-Oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato.

El compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método B, Etapa A**.

Etapa B: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil (8-((1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de cloruro de 1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo y (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método B, Etapa B**. LCMS *m/z* = 469.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.59-1.83 (m, 5H), 2.05 (dd, *J* = 13.14, 8.08 Hz, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 5H), 3.51 (dd, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.55 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de (*R*)-8-((1-Metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

A una solución de (*R*)-*ter*-butil (8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (189.0 mg, 0.40 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió HCl (1.01 mL, 4.03 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se observó una precipitación blanca. La reacción se neutralizó con agua, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La solución resultante se extrajo con ^{i}PrOH/DCM (20%, 2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (149 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido pálido. LCMS *m/z* = 369.4 [M+H]+; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.50 (dd, *J* = 13.01, 6.19 Hz, 1H), 1.60-1.78 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 6H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.84, 5.81 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.55 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Ejemplo 1.31: Preparación de (*R*)-8-(Quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-

amina.

Etapa A: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato.

El compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método B, Etapa A**.

Etapa B: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil (8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de cloruro de quinolin-6-sulfonilo y (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método B, Etapa B**. LCMS *m/z* = 448.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40 (s, 9H), 1.59 (dd, *J* = 13.14, 6.06 Hz, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.84 (dd, *J* = 9.22, 6.19 Hz, 1H), 4.01-4.12 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 9.03 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

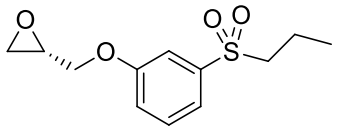
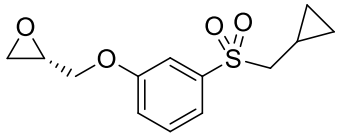
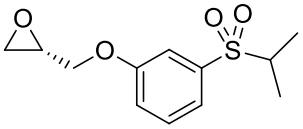
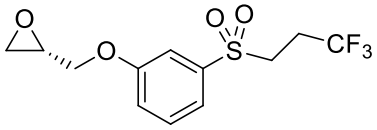
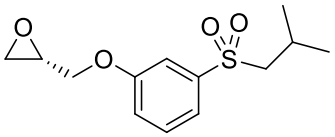
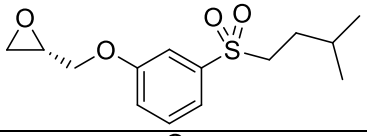
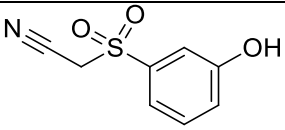
Etapa C: Preparación de (*R*)-8-(Quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

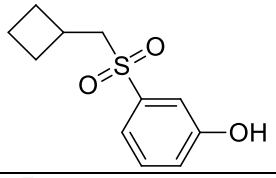
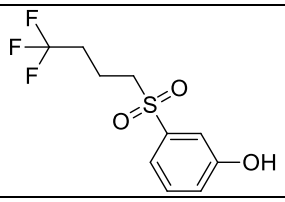
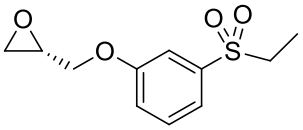
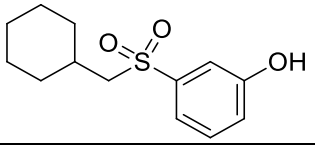
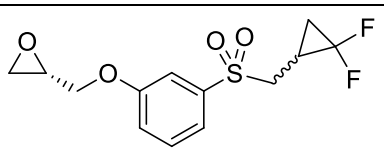
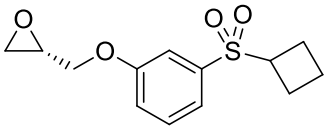
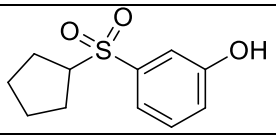
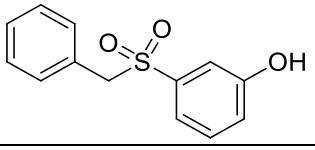
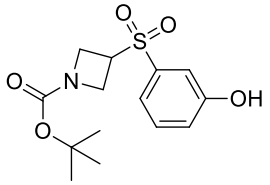
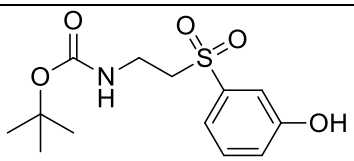
A una solución de (*R*)-*ter*-butil (8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (398 mg, 0.89 mmol) en DCM (12 mL) a temperatura ambiente se añadió TFA (0.68 mL, 8.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con agua, luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH 7. La solución resultante se extrajo con ^{i}PrOH/DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, luego se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación (350 mg, 106% de rendimiento). LCMS *m/z* = 348.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 (dd, *J* = 13.64, 5.31 Hz, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.76 (dt, *J* = 17.43, 14.15 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 7.45, 4.42 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.73, 5.68 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.97, 2.15 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*

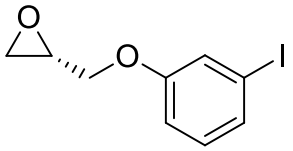
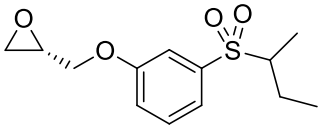
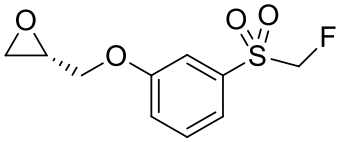
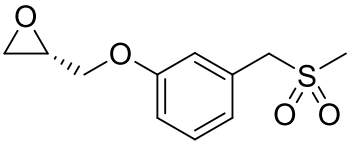
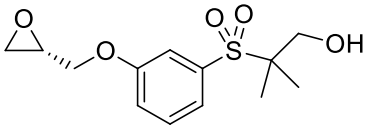
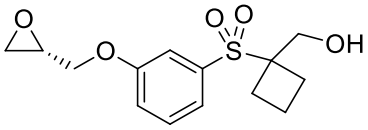
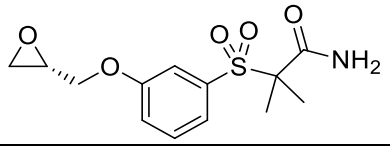
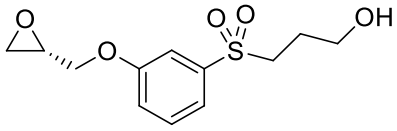
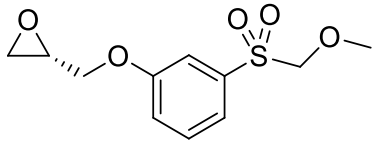
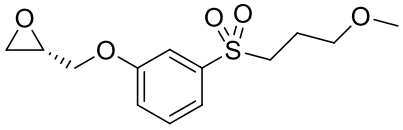
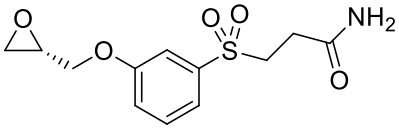
= 2.02 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 9.04 (dd, *J* = 4.29, 1.77 Hz, 1H).

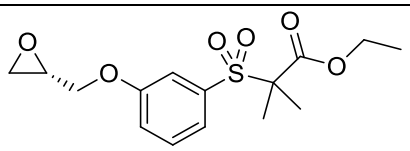
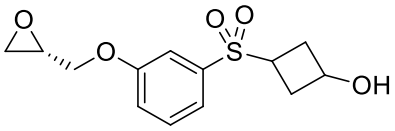
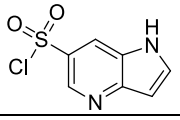
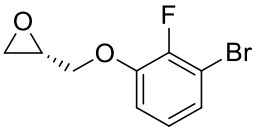
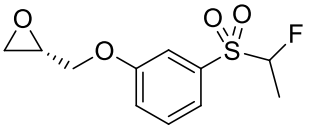
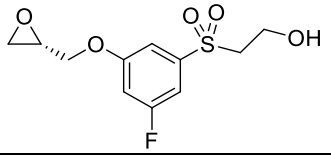
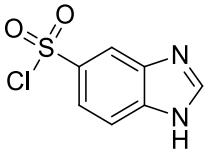
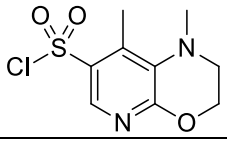
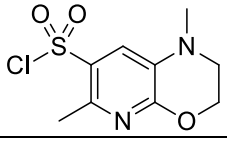
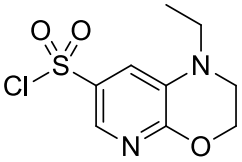
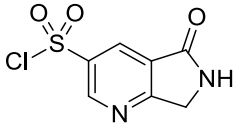
Ejemplo 1.32: Preparación de otros intermediarios de la presente invención

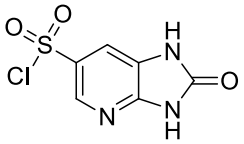
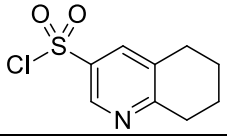
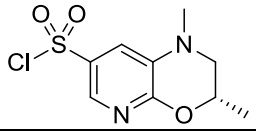
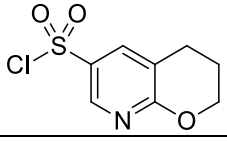
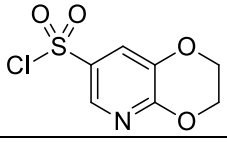
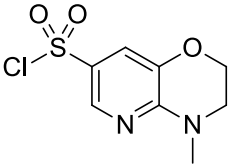
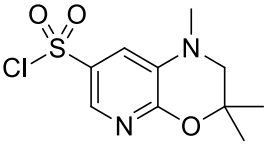
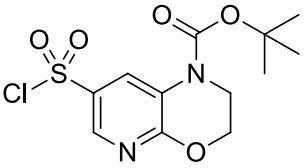
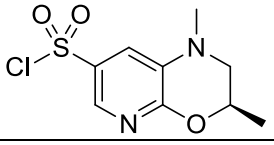
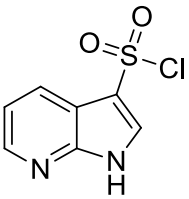
Los siguientes productos químicos se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en los ejemplos anteriores a partir de intermediarios apropiados obtenidos de fuentes comerciales o sintetizados de acuerdo con la preparación de la literatura. Los métodos específicos aplicables se enumeraron en la siguiente tabla:

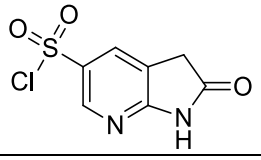
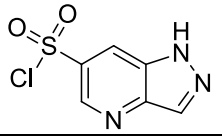
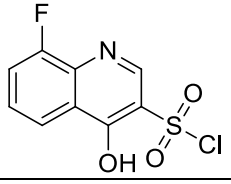
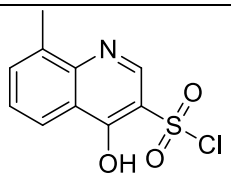
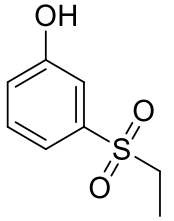
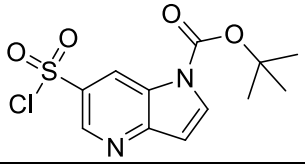
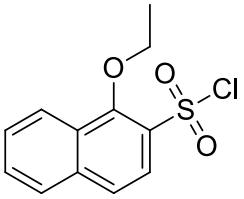
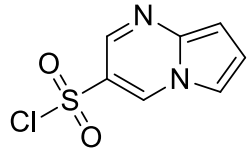
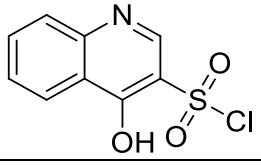
Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C1		(*S*)-2-((3-(propilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	257.4
C2		(*S*)-2-((3-((ciclopropilmetil) sulfonil)fenoxi) metil)oxirano	BB1	269.0
C3		(*S*)-2-((3-(isopropilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	257.6
C4		(*S*)-2-((3-((3,3,3-trifluoropropil) sulfonil)fenoxi) metil)oxirano	BB1	311.4
C5		(*S*)-2-((3-(isobutilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	271.2
C6		(*S*)-2-((3-(isopentilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	285.2
C7		2-((3-hidroxifenil) sulfonil)acetonitrilo	BB1A BB1B BB1C	198.0

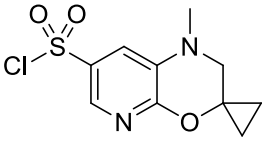
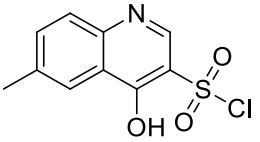
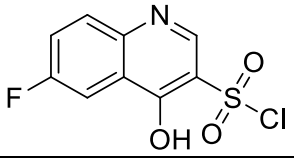
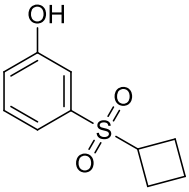
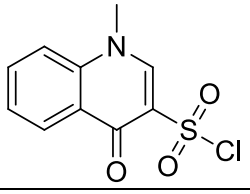
Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C8		3-((ciclobutilmetil) sulfonil)fenol	BB1A BB1B BB1C	227.2
C9		3-((4,4,4-trifluorobutil) sulfonil)fenol	BB1A BB1B BB1C	269.0
C10		(*S*)-2-((3-(etilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	243.2
C11		3-((ciclohexilmetil) sulfonil)fenol	BB1A BB1B BB1C	255.4
C12		(2*S*)-2-((3-(((2,2-difluorociclopropil) metil)sulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	305.2
C13		(*S*)-2-((3-(ciclobutilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	269.2
C14		3-(ciclopentilsulfonil) fenol	BB1A BB1B BB1C	227.2
C15		3-(bencilsulfonil) fenol	BB1A BB1B BB1C	249.0
C16		*ter*-butil 3-((3-hidroxifenil) sulfonil)azetidin-1-carboxilato	BB1A BB1B BB1C	332.6 [M+18]+
C17		*ter*-butil (2-((3-hidroxifenil) sulfonil)etil) carbamato	BB1A BB1B BB1C	302.4

Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C18		(*S*)-2-((3-yodofenoxi)metil) oxirano	BB1D	277.0
C19		(2*S*)-2-((3-(sec-butilsulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB1	271.2
C20		(*S*)-2-((3-((fluorometil) sulfonil)fenoxi) metil)oxirano	BB3	NA Ver RMN Abajo
C21		(*S*)-2-((3-((metilsulfonil) metil)fenoxi) metil)oxirano	BB1	NA Ver RMN Abajo
C22		(*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)propan-1-ol	Descrito en el Ejemplo 1.29	287.0
C23		(*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)ciclobutil) metanol	Descrito en el Ejemplo 1.28	299.4
C24		(*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)propanamida	BB5A BB5B BB1D	300.2
C25		(*S*)-3-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)propan-1-ol	BB1	273.2
C26		(*S*)-2-((3-((metoximetil)sulfonil)fenoxi) metil)oxirano	BB5	276.0 [M+18]
C27		(*S*)-2-((3-((3-metoxipropil) sulfonil)fenoxi) metil)oxirano	BB5	287.0
C28		(*S*)-3-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)propanamida	BB1	286.2

Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C29		(*S*)-etil 2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)propanoato	BB5A BB5B BB1D	329.4
C30		(*S*)-3-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)ciclobutanol	BB3A BB1D	285.2
C31		cloruro de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-sulfonilo	BB9	217.2
C32		(*S*)-2-((3-bromo-2-fluorofenoxi) metil)oxirano	BB1D	245.2
C33		(2*S*)-2-((3-((1-fluoroetil)sulfonil) fenoxi)metil) oxirano	BB6A BB6B BB6E BB1D	260.8
C34		(*S*)-2-((3-fluoro-5-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil) sulfonil)etanol	BB5B BB3A BB1D	277.2
C35		cloruro de 1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonilo	BB9	217.0
C36		cloruro de 1,8-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB8C	263.2
C37		cloruro de 1,6-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB9	263.0
C38		cloruro de 1-etil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB9	263.2
C39		cloruro de 5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-sulfonilo	BB9	233.2

Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C40		cloruro de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonilo	BB9	234.0
C41		cloruro de 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-sulfonilo	BB9	232.2
C42		cloruro de (S)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB8C	263.0
C43		cloruro de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-sulfonilo	BB9	234.0
C44		cloruro de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonilo	BB9	236.0
C45		cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB9	249.2
C46		cloruro de 1,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB8C	277.2
C47		*ter*-butil 7-(clorosulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-1-carboxilato	BB9	335.4
C48		cloruro de (R)-1,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo	BB8C	263.2
C49		cloruro de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-sulfonilo	BB9	217.2

Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C50		cloruro de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-sulfonilo	BB9	233.2
C51		cloruro de 1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-6-sulfonilo	BB9	218.0
C52		cloruro de 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo	BB12	261.9
C53		cloruro de 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-sulfonilo	BB13	258.0
C54		3-(etilsulfonil) fenol	BB1A BB1B BB1C	187.0
C55		*ter*-butil 6-(clorosulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato	BB8C	317.0
C56		cloruro de 1-etoxinaftalen-2-sulfonilo	BB9	270.8
C57		cloruro de pirrolo[1,2-a]pirimidin-3-sulfonilo	BB9	216.8
C58		cloruro de 4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo	A: ETAPA E	244.2

Bloque de construcción N.º	Estructura química	Nombre químico	Método de preparación	Datos de LCMS [M+1]
C59		cloruro de 1'-metil-1',2'-dihidrospiro [ciclopropan-1,3'-pirido[2,3-b][1,4]oxazin]-7'-sulfonilo	BB8C	275.2
C60		cloruro de 4-hidroxi-6-metilquinolin-3-sulfonilo	BB13	258.1
C61		cloruro de 6-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo	BB12	262.0
C62		3-(ciclobutilsulfonil) fenol	BB1A BB1B BB1C	213.0
C63		cloruro de 1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo	A: ETAPA D, E	258.2

(*S*)-2-((3-((fluorometil)sulfonil)fenoxi)metil)oxirano (bloque de construcción N.º C20): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.74 (dd, *J*=5.05, 2.78 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*=5.05, 4.29 Hz, 1H), 3.36 (dddd, *J*=6.66, 4.39, 2.53, 2.34 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=11.37, 6.57 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J*=11.37, 2.53 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 45.73 Hz, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J*=7.71, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.58 Hz, 1H).

(*S*)-2-((3-((metilsulfonil)metil)fenoxi)metil)oxirano (bloque de construcción N.º C21): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.75 - 2.79 (m, 4H), 2.92 (dd, J=4.8, 4.28 Hz, 1H), 3.36 (dddd, *J*=5.78, 4.20, 2.91, 2.78 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=11.12, 5.81 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (dd, *J*=11.12, 2.78 Hz, 1H), 6.95 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 2H), 7.33 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H).

Ejemplo 1.33: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi) propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 310) como la sal de ácido mesílico (Método A)

Etapa A: Preparación de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi) propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

En una solución de (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (11.26 g, 49.32 mmol) y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (28.64 g, 98.63 mmol) en EtOH (978 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 1 h. La reacción se calentó a 70°C durante 2 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (500 mL) y se extrajo con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa de EtOAc se separó. La capa acuosa se lavó con EtOAc (1x). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22.17 g, 87% de rendimiento). LCMS *m/z* = 519.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48-1.58 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 4H), 2.12 (dd, *J* = 12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.96-4.14 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de (*R*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (23.20 g, 44.73 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) se añadió DIEA (23.37 mL, 134.2 mmol) y $(BOC)_2O$ (29.29 g, 134.2 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl, agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (25.21 g, 91% de rendimiento). LCMS *m/z* = 619.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 3H), 1.89 (dd, *J* = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 14.53, 4.42 Hz, 1H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (20.8 g, 33.62 mmol) en MeOH (336.2 mL) bajo balón de H2 se añadió Paladio/C (3.59 g, 3.36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite® luego se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (15.43 g, 88% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 485.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.66 (dd, *J* = 12.38, 8.59 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 12.38, 8.34 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 14.27, 4.17 Hz, 1H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.92-4.11 (m, 3H), 4.44 (bs, 1H), 5.25 (d, *J* = 3.79 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 1-Etilquinolin-4(1H)-ona.

A una solución de quinolin-4-ol (25 g, 172.2 mmol) en DMF (100 mL) se añadió carbonato de potasio (47.61 g, 344.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Bromoetano (17.87 mL, 241.1 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. Después de completar la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con DCM. El

filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (13.65 g, 46% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. LCMS *m/z* = 174.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.16 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.96, 4.93, 3.03 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de cloruro de 1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo.

Ácido sulfuroclorídico recién destilado (9.21 mL, 138.6 mmol) se añadió gota a gota bajo N_2 en un recipiente de base redonda de 3 bocas con 1-etilquinolin-4(1H)-ona (4 g, 23.09 mmol) hasta que las burbujas bajaron. (Nota: se formó mucho humo y se desprendió gas). La solución marrón traslúcida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 100°C bajo N_2 durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió lentamente en hielo picado en un recipiente de 500 mL con agitación vigorosa. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría para dar el compuesto del título (3.86 g, 54% de rendimiento) en forma de un sólido beige. LCMS *m/z* = 271.8 $[M]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 4.76 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 15.66, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.34, 1.52 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (15.51 g, 32.01 mmol) en CH_2Cl_2 (160 mL) se añadieron DIEA (12.94 mL, 74.18 mmol) y cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo (85.4% puro, 12.07 g, 37.94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se neutralizó con agua y se lavó con 10% de IPA/DCM. La capa acuosa se reextrajo con IPA/DCM (10%). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21.2

g, 82% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 720.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 9H), 1.37-1.42 (m, 3H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 14.27, 3.92 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 8.21 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 3.89-4.06 (m, 4H), 4.45 (q, *J* = 7.07 Hz, 3H), 5.22 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 6.82, 1.52, 1.26 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.26 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

Etapa G: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi) propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 310) como la sal de ácido mesílico.

Una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (17.42 g, 24.19 mmol) en acetona (78.81 mL) se preparó en un recipiente de base redonda de 500 mL ensamblado con un condensador y un septo con salida de aguja para dar una solución amarilla clara transparente. La solución resultante se calentó hasta 60°C. Ácido metansulfónico (2.02 mL, 31.45 mmol) se añadió gota a gota en la solución de reacción, agitada vigorosamente. Después de 1 h de agitación, se formó una precipitación blanca; un cristal simiente de sal de mesilato del compuesto del título (15 mg) se añadió en la mezcla de reacción. Después de añadir el cristal simiente, había más precipitación formada en un lapso de 20 minutos. La barra de agitación se detuvo. La torta precipitada se rompió con una espátula y se añadió más acetona (84 mL). El calentamiento se continuó durante la noche con agitación. El calentamiento se apagó al día siguiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la reacción se recalentó hasta 60°C con agitación durante 1 h, luego la precipitación se recolectó por filtración al vacío mientras aún estaba caliente. La torta se lavó con acetona (3x100 mL) a temperatura ambiente y se secó en horno de vacío calentado a 50°C

para dar el compuesto del título (15.24 g, 88% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z = 620.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.07 Hz, 3H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.20 (dd, *J*=13.26, 8.21 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 1H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, *J*=5.05 Hz, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.46 (q, *J*=7.07 Hz, 2H), 5.91 (bs, 1H), 7.30 (ddd, *J*=8.15, 2.46, 0.76 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=2.27 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, *J*=7.96 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.25 (dd, *J*=7.83, 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (bs, 2 H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.30, 35.68, 36.35, 42.54, 43.10, 43.21, 43.35, 48.09, 50.44, 58.11, 67.65, 70.45, 71.00, 78.90, 112.31, 117.02, 117.43, 118.81, 120.05, 125.12, 126.17, 127.71, 130.58, 133.31, 138.91, 142.03, 147.53, 158.91, 171.53.

Ejemplo 1.34: Preparación de (*S*)-1-(3-(2-Hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 88). (Método B)

Etapa A: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil 1-Oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (39.8 g, 101.9 mmol) en MeOH (254.8 mL) bajo balón de H_2 se añadió Paladio/C (10.85 g, 10.19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc/Hex (10%) para dar el compuesto del título (21.02 g, 80% de rendimiento) en forma de una goma amarilla. LCMS *m/z* = 257.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.41 (t, *J* = 5.68 Hz, 2H), 1.52 (dd, *J* = 6.69, 3.41 Hz, 3H), 1.96 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 8.59, 6.57 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.59, 6.82 Hz, 1H), 3.92-4.08 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H).

Etapa B: Preparación de (*R*)-*ter*-Butil (8-(Quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato (21.02 g, 82.00 mmol) en CH_2Cl_2 (370 mL) bajo nitrógeno se añadió DIEA (14.28 mL, 82.00 mmol) a 0°C seguido por la adición de una solución de cloruro de quinolin-3-sulfonilo (20.54 g, 90.20 mmol) en CH_2Cl_2 a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se lavó con agua y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano para dar el compuesto del título (42.31 g, 112% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS *m/z* = 448.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.53 (dd, *J* = 13.01, 6.44 Hz, 1H), 1.62 (t, *J* = 4.29 Hz, 2H), 1.71 (t, *J* = 4.55 Hz, 2H), 1.91 (dd, *J* = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.65-2.83 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.72 (dd, *J* = 8.84, 6.57 Hz, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.81 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 8.15, 7.01, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (ddd, *J* = 8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de (*R*)-8-(Quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina.

A una solución de (*R*)-*ter*-butil (8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (42.52 g, 95.01 mmol) en CH_2Cl_2 (237.5 mL) se añadió lentamente TFA (79 mL, 1.032 mol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo oleoso marrón rojizo se trituró con MTBE para dar el compuesto del título (30.34 g, 92% de rendimiento) en forma de un sólido marrón claro. LCMS *m/z* = 348.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (dd, *J* = 13.01, 5.68 Hz, 1H), 1.53-1.67 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.94 (dd, *J* = 13.01, 7.71 Hz, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.16-3.45 (m, 3H), 3.53 (dq, *J* = 7.71, 5.68 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 9.09, 6.06 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.58, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-1-(3-(2-Hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 88). (Método BD)

Una solución de (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol (15.23 g, 38.91 mmol) y (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (27.04 g, 77.82 mmol) en EtOH (160 mL) se calentó a 70°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC. Las fracciones se combinaron y se neutralizaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La sustancia volátil se evaporó y luego la capa acuosa se extrajo con IPA/CH_2Cl_2 (10%). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9.70 g, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 606.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (dd, *J*=12.63 5.31 Hz, 1H), 1.60 (t, *J*=5.68 Hz, 2H), 1.65-1.81 (m, 2H), 1.88 (dd, *J*=12.25, 7.20 Hz, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.68 - 2.79 (m, 2H), 3.32 - 3.40 (m, 3H), 3.44 (t, *J*=6.44 Hz, 2H), 3.62-3.73 (m, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.86 (t, *J*=5.56 Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 7.25 (ddd, *J*=8.21, 2.53, 0.88 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=2.53 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.34, 1.77 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=7.96 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.15, 7.01, 1.01 Hz, 1H), 8.00 (ddd, *J*=8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=8.34 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.46, 0.88 Hz, 1H), 8.92 (d, *J*=1.77 Hz, 1H), 9.13 (d, *J*=2.27 Hz, 1H).

Ejemplo 1.35: Preparación de (2*S*)-1-(4-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 334). (Método C).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil (8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

El bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (4.1 g, 10.50 mmol) se disolvió en MeOH (15 mL). Paladio/C (0.11 g, 1.05 mmol) y se aplicó un balón

doble de hidrógeno (gas). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este período, la reacción estaba completa. La reacción se filtró a través de un tapón de celite. El solvente se removió por completo. El aceite viscoso resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 (30 mL). DIEA (2.74 mL, 15.75 mmol) se añadió, seguido por cloruro de naftalen-2-sulfonilo (2.62 g, 11.55 mmol) (tuvo lugar una reacción ligeramente exotérmica y burbujeo). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después de este tiempo, la reacción estaba completa. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4.5 g, 95.0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 447.6 $[M+H]^+$,1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.67-7.79 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil (8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-oxiran-2-ilmetil)carbamato.

ter-Butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (2.0 g, 4.48 mmol) se disolvió en DMF (6 mL; la solución quedó ligeramente turbia). Hidruro de sodio (0.32 g, 13.44 mmol) se añadió a temperatura ambiente (se observó burbujeo). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Luego se añadió (*S*)-2-(clorometil)oxirano (2.07 g, 22.39 mmol) a la solución agitada. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de este tiempo, la reacción esta aproximadamente un 50% completa por análisis de TLC. La reacción se calentó en un baño de aceite hasta 40°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Después de este tiempo, el material de partida se había consumido. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (20 mL). La reacción se vertió en un embudo de separación con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó, se concentró y el

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.47 g, 2.63 mmol, 58.8% de rendimiento) en forma de un sólido espumoso blanco. LCMS *m/z* = 503.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.50-1.81 (m, 5H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.57-2.75 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.23-3.43 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.35-4.51 (m, 1H), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de (2*S*)-1-(4-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 334).

ter-Butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-oxiran-2-ilmetil)carbamato (10 mg, 19.90 µmol), 4-(metilsulfonil)fenol (4.11 mg, 23.87 µmol) y carbonato de potasio (8.25 mg, 59.69 µmol) se disolvieron / suspendieron en DMF (0.2 mL). La reacción se calentó hasta 100°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite®. El filtrado se concentró y se purificó por Prep LC/MS para dar *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(4-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato. Después de liofilizar, el material se disolvió en ACN (1.5 mL). HCl 4N en dioxano (100 µl, 0.400 mmol) se añadió y la reacción se dejó reposar hasta escindir por completo del grupo Boc. Los solventes se removieron por completo y el material resultante se disolvió en ACN (0.2 mL) y H_2O (0.5 mL), se congeló y se liofilizó otra vez para dar la sal de HCl del compuesto del título. Debido a la presencia de una impureza observada en LC/MS después de la etapa de liofilización, el material se purificó otra vez por LC/MS Prep para dar el compuesto del título (3.3 mg, 23.8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco (sal de TFA). LCMS *m/z* = 575.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.36: Preparación de (2*S*)-1-(3-(Etilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 15).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil (8-(Naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-oxiran-2-ilmetil)carbamato.

ter-Butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (1.5 g, 3.36 mmol)) se disolvió anhidro DMF (12 mL) bajo N_2 para dar una solución incolora transparente. Hidruro de sodio (0.61 g, 15.12 mmol) se añadió. La suspensión gris se agitó a temperatura ambiente durante 30 min seguido por la adición de (*S*)-2-(clorometil)oxirano (1.32 mL, 16.80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 h. La reacción se neutralizó con agua, luego se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en el compuesto del título (323 mg, 22% de rendimiento). LCMS *m/z* = 503.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.50 (dt, *J* = 4.80, 2.40 Hz, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 14.78, 1.89 Hz, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 4.49 (bs, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de (2*S*)-1-(3-(Etilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 15).

Una solución de *ter*-butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-oxiran-2-ilmetil)carbamato (15 mg, 29.84 µmol) en DMF (0.2 mL) se añadió en un vial de centelleo de 5 mL con 3-(etilsulfonil)fenol (10.28 mg, 59.69 µmol) y K_2CO_3 (12.37 mg, 89.53 µmol). La reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite®, luego se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC de masa dirigida para dar *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propil)(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato. LCMS *m/z* = 689,4 $[M+H]^+$.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(etilsulfonil)fenoxi)propil)(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato en ACN (2 mL) se añadió HCl 4N (en dioxano, 75 µL, 0.30 mmol). La reacción se agitó bien durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC de masa dirigida para dar el compuesto del título (8.1 mg, 39% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LCMS *m/z* = 589.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, *J* = 8.00 Hz, 3H), 1.67 (dd, *J* = 10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.75-1.96 (m, 4H), 2.28 (ddd, *J* = 13.58, 8.02, 2.40 Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06-3.29 (m, 4H), 3.49 (t, *J* = 12.63 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 4.00 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.68 (qd, *J* = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Ejemplo 1.37: Preparación de (2*S*)-1-(3-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 1). (Método D)

(*S*)-2-((3-(Metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (20 mg, 87.62 µmol) y 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (33.39 mg, 96.38 µmol, preparada a partir de bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato usando un método similar a aquel descrito en el **Ejemplo 1.2, Etapa A y B**) se disolvieron en EtOH (2.5 mL). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de completar la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó por prep-HPLC de masa dirigida para dar el compuesto del título (7 mg, 12% de rendimiento). LCMS *m/z* = 575.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31-1.38 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 4H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.09

(d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Ejemplo 1.38: Preparación de (*S*)-1-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 154). (Método E)

Etapa A: Preparación de (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (7.63 g, 30.00 mmol) y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (17.42 g, 60.01 mmol) en EtOH (150 mL) se calentó a 70°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (6.34 g, 61% de rendimiento). LCMS *m/z* = 545.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79 (dd, *J* = 13.14, 5.81 Hz, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.48 (tt, *J* = 7.96, 4.93 Hz, 1H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.35 (q, *J* = 10.78 Hz, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 7.89, 2.46, 1.26 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.40-7.55 (m, 3H).

A una solución de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (6.34 g, 11.63 mmol) en CH_2Cl_2 (150.0 mL) se añadió DIEA (3.7 mL, 21.2 mmol) y $(BOC)_2O$ (4.4 g, 20.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5.81 g). LCMS *m/z* = 645.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

1.00-1.08 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.50 (s, 10H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.82 (dd, *J* = 13.01, 8.21 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 3.27-3.54 (m, 4H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (ddd, *J* = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.42 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (5.80 g, 9.00 mmol) en MeOH (45 mL) bajo nitrógeno se añadió paladio/C (0.96 g, 0.90 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo balón de H_2. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (4.6 g, 100% de rendimiento) en forma de una espuma blanca LCMS *m/z* = 511.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.56-1.80 (m, 6H), 2.13 (dd, *J* = 12.88, 8.84 Hz, 1H), 2.46 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.59-4.71 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (1.96 g, 3.84 mmol) en CH_2Cl_2 (19.18 mL) se añadió DIEA (0.80 mL, 4.60 mmol) y cloruro de 1-metil-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo (1.10 g, 4.41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de

completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (2.5 g, 90% de rendimiento). LCMS *m/z* = 723.6 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de (*S*)-1-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 154).

A una solución de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (2.5 g, 3.46 mmol) en DCM (19 mL) se añadió TFA (7 mL, 91.41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego se extrajo con IPA/DCM (10%). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2.1 g, 88% de rendimiento) en forma de una espuma. LCMS *m/z* = 623.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.47 (dd, *J* = 12.76, 5.43 Hz, 1H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.67 (dd, *J* = 10.61, 4.29 Hz, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.76, 7.45 Hz, 1H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.87 (dd, *J* = 12.63, 3.03 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 10.74, 5.94 Hz, 2H), 3.33-3.43 (m, 4H), 3.75 (dd, *J* = 8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.83, 2.02 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H). ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.51, 25.39, 33.55, 35.28, 36.97, 38.42, 41.06, 44.42, 44.81, 48.12, 50.51, 59.71, 66.69, 67.80, 68.45, 71.71, 80.99, 114.62, 117.44, 121.12, 121.26, 129.23, 131.54, 132.03, 135.13, 143.44, 154.96, 160.46.

Ejemplo 1.39: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-

hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 297).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (294 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió DIEA (0.22 mL, 1.26 mmol) seguido por cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo (0.27 g, 0.98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título. LCMS *m/z* = 746.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etilquinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 297).

ter-Butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (de la etapa previa) se agitó en TFA/DCM (14%, 5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC. Las fracciones combinadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso, luego MeCN se removió a presión. La capa acuosa se extrajo con IPA/DCM (10%, 2x150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en ACN (14 mL) luego HCl (4N en dioxano, 2.3 equiv.) se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido por la adición de agua (21 mL). La mezcla luego se liofilizó para dar el compuesto del título (356 mg, 86% de rendimiento). LCMS *m/z* = 646.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-1.08 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.62-1.70 (m,

1H), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.20 (dd, *J* = 13.39, 8.08 Hz, 1H), 2.87 (tt, *J* = 7.80, 4.83 Hz, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.96, 6.32, 1.64 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.96 (bs, 1H), 9.09 (bs, 1H).

Ejemplo 1.40: Preparación de 2-(3-((*S*)-2-Hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida (Compuesto 123). (Método E2)

Etapa A: Preparación de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida (14.75 g, 54.38 mmol) y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (62.5 g, 98.8 mmol) en EtOH (550 mL) se calentó a 70°C durante 40 h. Después de completar la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS *m/z* = 562.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)(*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

(*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de la etapa previa se disolvió en CH_2Cl_2 (550 mL) luego se enfrió hasta 0°C. DIEA (37.89 mL, 217.5 mmol) y $(BOC)_2O$ (71.21 g, 326.3 mmol) se añadieron. La reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (22.1 g, 61% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. LCMS *m/z* = 662.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 10H), 1.64-1.85 (m, 4H), 2.09 (dd, *J* = 13.14, 8.84 Hz, 1H), 3.29-3.55 (m, 4H), 3.68-3.87 (m, 3H), 3.92-4.01 (m, 4H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.58-5.93 (m, 1H), 6.62-6.73 (m, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.43 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-((2-Amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)(*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (22.1 g, 32.40 mmol) en MeOH (324 mL) bajo N_2 se añadió Paladio/C (3.45 g, 3.24 mmol). La reacción se agitó durante la noche bajo balón de H_2. La mezcla se pasó a través de un taco de celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (17.6 g, 103% de rendimiento) en forma de una espuma blanca que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS *m/z* = 528.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.10 (dd, *J* = 13.01, 8.97 Hz, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.00 (dddd, *J* = 17.27, 8.56, 8.40, 4.17 Hz, 2H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 5H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.19-6.51 (m, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.58, 2.53 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-((2-Amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (15.93 g, 30.20 mmol) en CH_2Cl_2 (151 mL) bajo nitrógeno se añadieron DIEA (7.89 mL, 45.29 mmol) y cloruro de quinolin-3-sulfonilo (8.25 g, 36.23 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (18.89 g, 87% de rendimiento) en forma de una

espuma amarilla clara. LCMS *m/z* = 719.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.05 (dd, *J* = 13.14, 8.84 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 3H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.58 (quin, *J* = 7.52 Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.83, 2.65, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.71 (ddd, *J* = 8.15, 7.01, 1.26 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.53, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-(3-((*S*)-2-Hidroxi-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propoxi)fenilsulfonil)acetamida (Compuesto 123).

ter-Butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato de la etapa previa (18.89 g, 26.28 mmol) se disolvió en dioxano (100 mL) para dar una solución amarilla transparente a 0°C. HCl 4N (en dioxano, 35 mL, 140 mmol) se añadió lentamente con agitación vigorosa. Se formó un grumo amarillo; el recipiente de reacción se retiró del baño de hielo; luego se sonicó para romper el grumo, luego se continuó agitando a temperatura ambiente. Se formó un sólido blanco y se recolectó para dar el compuesto del título (16.18 g, 87% de rendimiento). LCMS *m/z* = 619.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57-1.74 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, *J* = 13.39, 8.08 Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.71 (bs, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.58, 1.01 Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 8.46, 6.95, 1.52 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H), 9.11-9.21 (m, 2H). ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 35.09, 37.00, 41.12, 44.33, 44.76, 50.34, 59.77, 62.50, 66.61, 68.35, 71.57, 80.99, 115.36, 122.02, 122.29, 128.33, 129.58, 130.06, 130.84, 131.61, 131.82, 134.46, 139.42, 141.86, 148.02, 149.86, 160.26, 166.00.

Ejemplo 1.41: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 163). (Método F)

Etapa A: Preparación de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil) ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

(*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol (380 mg, 1.34 mmol) y (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.70 g, 2.41 mmol) se disolvieron en EtOH (10 mL). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 575.6 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadieron DIEA (1.397 mL, 8.019 mmol) y $(BOC)_2O$ (1.167 g, 5.346 mmol) a temperatura ambiente. Después de completar la reacción controlada por TLC, la reacción se neutralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (720 mg, 72.1% de rendimiento). LCMS *m/z* = 675.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04-1.08 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 1H), 2.08 (dd, *J* = 8.85, 12.87 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44-3.51(t, *J* = 4.20 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 5.63, 9.65 Hz, 1H), 3.91-

4.06 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.98 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

Paladio/C (0.142 g, 1.36 mmol) se extrajo en un recipiente de base redonda de 50 mL con un septo y el recipiente se evacuó y se rellenó con argón. A ello se añadió MeOH (20 mL) seguido por (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (720 mg, 0.963 mmol) en MeOH (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 min, se lavó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante 5 h. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (620 mg, 85.1% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS *m/z* = 541.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.57 (dd, *J* = 5.22, 15.09 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.83 (dd, *J* = 7.55, 9.29 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.52 (quin, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((5-Bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil) fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil) fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (380 mg, 0.703 mmol) en CH_2Cl_2 (3.0 mL) se añadió DIEA (0.122 mL, 0.703 mmol) seguido por la adición de cloruro de 5-bromo-

2-etoxibencen-1-sulfonilo (0.211 g, 0.703 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.521 g, 86% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 803.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05-1.08 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.00 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.58-1.65 (m, 3H), 1.71-1.86 (m, 5H), 2.07 (dd, *J* = 8.62, 12.93 Hz, 1H), 3.04-3.14 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 3.72 Hz, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.77 (dd, *J* = 6.03, 9.48 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.90, 9.48 Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 2.31, 7.17 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 2.54, 8.80 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.52 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-Butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi) propil)carbamato (0.521 g, 0.604 mmol) en EtOH/H_2O (4.5 mL, relación de 2:1) se añadieron carbonato de potasio (97.14 mg, 0.703 mmol), complejo de $Pd(dppf)_2$ con DCM (0.578 g, 0.703 mmol) y ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (0.176 g, 0.703 mmol). La reacción se calentó hasta 80°C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x) y salmuera luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (440 mg, 61.5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 930.6 $[M+H]^+$.

Etapa F: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)

propan-2-ol (Compuesto 163).

ter-Butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato (380 mg, 0.409 mmol) se disolvió en MeOH (1,0 mL) seguido por la adición de HCl (4N en dioxano, 1,5 mL, 6,128 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta escindir los grupos Boc (~30 min). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC. Las fracciones combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH~8). La capa acuosa se extrajo con 5% de MeOH/CH_2Cl_2 (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1,0 mL) y se añadió HCl (4N en dioxano, 1.532 mL, 6,128 mmol). La solución se dejó reposar durante 1 hora, se concentró, luego se liofilizó para dar el compuesto del título (263 mg, 80.2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 730.6 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.00 Hz, 3H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, *J* = 8.09, 13.75 Hz, 1H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 4.05, 9.71 Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.00 Hz, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 7.20 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 2.32, 8.71 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.36 Hz, 1H).

Ejemplo 1.42: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxi propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-8-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 333). (Método G)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (50 mg, 97.92 µmol) en CH_2Cl_2 (3.26 mL) bajo nitrógeno se añadieron DIEA (34.11 µL, 0.20 mmol) y cloruro de 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo (28.18 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. Luego se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (76 mg, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 736.4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.01-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 5.94 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.63, 8.08 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.63, 8.59 Hz, 1H), 2.66 (tt, *J* = 7.83, 4.80 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 13.89, 7.07 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.15, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.60 (ddd, *J* = 10.80, 7.89, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (76 mg, 0.10 mmol) en DMF (1.5 mL) bajo nitrógeno se añadió DIEA (44.98 µL, 0.258 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, bromoetano (43.3 µL, 0.77 mmol) se añadió. La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 110°C durante 4 h. La mezcla se purificó por semi-prep HPLC para dar el compuesto del título (44 mg, 56% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 764,4 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.01-1.08 (m, 2H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, *J* = 6.57 Hz, 3H), 1.61 (ddd, *J* = 13.39, 9.73, 3.92 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.52, 4.04, 3.92 Hz, 1H), 1.79 (t, *J* = 5.81 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.63, 8.59 Hz, 1H), 2.66 (tt, *J* = 7.86,

4.77 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.41-3.57 (m, 3H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 3H), 7.27 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65 (ddd, *J* = 14.91, 8.08, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-1-etil-8-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 333).

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (33 mg, 44.85 µmol) en THF (2 mL) se añadió HCl (2N en dioxano, 1 mL, 2.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. DCM (2 mL) se añadió para mejorar la solubilidad y se añadió más HCl 2N (en dioxano, 0.5 mL). Después de completar la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título (26.3 mg, 87% de rendimiento) que luego se convirtió en su sal de HCl. LCMS *m/z* = 664.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.52 (t, *J* = 6.57 Hz, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.35 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.17-3.30 (m, 4H), 3.52-3.65 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.55 (qd, *J* = 7.07, 3.03 Hz, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.67 (ddd, *J* = 14.91, 8.08, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.46, 1.14 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H). ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.42, 33.52, 35.72, 37.66, 41.14, 44.25, 44.68, 50.39, 59.86, 66.71, 68.37, 71.62, 81.65, 114.53, 119.17, 119.33, 120.17, 121.10, 121.38, 122.44, 122.48, 126.61, 126.68, 130.19, 130.57, 130.71, 132.02, 143.59, 145.09, 152.63, 155.12, 160.48, 174.52, 174.55.

Ejemplo 1.43: Preparación de (*S*)-1-(3-(1,1-Difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-

(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 130).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-((1,1-Difluoro-2-hidroxietil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

(*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol (20 mg, 67.96 µmol) y (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (37.78 mg, 0.109 mmol) se disolvieron en EtOH (0.5 mL). La reacción se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por flash cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de (*S*)-1-(3-(1,1-Difluoro-2-hidroxietilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 130).

ter-Butil ((*S*)-3-(3-((1,1-difluoro-2-hidroxietil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato se disolvió en HCl (4N en dioxano, 0.34 mL, 1.36 mmol) y se dejó reposar durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (25.5 mg, 50.5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 642.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.75 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 7.24, 13.45 Hz, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.25-3.33(m, 1H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 5H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 13.97 Hz, 2H), 4.24-4.29 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 7.54 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 9.21 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H).

Ejemplo 1.44: Preparación de (*S*)-1-(3-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 3).

(*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (8 mg, 35.05 µmol) y (*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (24.28 mg, 70.09 µmol) se disolvieron en EtOH (1.5 mL). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de completar la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó por prep-HPLC de masa dirigida para dar el compuesto del título (15.1 mg, 62% de rendimiento). LCMS *m/z* = 575.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.91 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.56 Hz, 2H), 7.68 (qd, *J* = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Ejemplo 1.45: Preparación de (*S*)-1-(3-(Metilsulfonil)fenoxi)-3-((*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 4).

(*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (50 mg, 0.22 mmol) y clorhidrato de (*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (0.17 g, 0.44 mmol) se disolvieron en EtOH (3 mL) seguido por la adición de DIEA (83.94 µL, 0.482 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de completar la reacción, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y luego se purificó por prep-HPLC de masa directa. La sal de TFA obtenida se liofilizó y se redisolvió en MeOH. La solución se pasó a través de un cartucho de SCX y se lavó con NH_3 2N en MeOH. Al filtrado se añadió HCl (4N en dioxano, 400 µL) y se concentraron para dar el compuesto del título (27 mg, 20% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 575.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.27 (dd, *J* = 12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.44-3.56 (m,

2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Ejemplo 1.46: Preparación de (2*S*)-1-(8-(4'-((Metilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 78). (Método H)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano y bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método A, Etapa A, B y C.**

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil (8-((3-Bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (243 mg, 0.50 mmol) en THF (7 mL) bajo nitrógeno se añadió DIEA (0.18 mL, 1.00 mmol) y cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo (0.17 g, 0.65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (313 mg, 89% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 705.3 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.44 (s, 9H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 15.03, 11.87, 11.75 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 3H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.28 (dt, *J* = 5.87, 3.00 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.84

(d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A un vial de microondas de 20 mL con barra agitación magnética se añadieron $Pd(dppf)_2$, DCM (0.54 g, 0.65 mmol) y ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (59.34 mg, 0.39 mmol). Una solución de *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (229 mg, 0.33 mmol) y una solución de carbonato de sodio (0.358 mL, 0.716 mmol) luego se añadieron al vial de reacción. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. Después de completar la reacción, se diluyó en EtOAc luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (209 mg, 87% de rendimiento). LCMS *m/z* = 731.5 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.43 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.70-4.07 (m, 4H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 5H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (10 mg, 13.68 µmol) en dioxano (1 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (9.53 µL, 123.15 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, metanamina (637.4 µg, 20.52 µmol) se añadió y la reacción se agitó durante la noche. Después de completar la reacción, se neutralizó con agua y se purificó por prep-HPLC de masa dirigida. Las fracciones apropiadas se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS

m/z = 744.4 $[M+H]^+$.

Etapa E: Preparación de (2*S*)-1-(8-(4'-((Metilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 78).

La sal de TFA de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato se disolvió en ACN (2 mL) y se añadió HCl (4N en dioxano, 51.31 µL, 0.21 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se concentró y se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título (4.8 mg, 46% de rendimiento). LCMS *m/z* = 644.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 2.02 Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 3 H,) 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.25 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 2H).

Ejemplo 1.47: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 320).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (30 mg, 61.91 µmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió DIEA (12.94 µL, 74.29 µmol) y cloruro de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-sulfonilo (16.09 mg, 74.29 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (14 mg, 34% de rendimiento). LCMS *m/z* = 665.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 320).

ter-Butil ((*R*)-8-((1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (14 mg, 21.1 µmol) se disolvió en DCM (3 mL) después de la adición de HCl (4N en dioxano, 0.2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se concentró para dar un sólido blanco que luego se trituró con MeCN para dar el compuesto del título (11.2 mg, 28% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS *m/z* = 565.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56-1.87 (m, 5H), 2.15 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.64-3.98 (m, 4H), 4.06 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 9.08 (bs, 1H), 12.05 (bs, 1H).

Ejemplo 1.48: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 321). (Método E3)

Etapa A: Preparación de *ter*-butil ((*R*)-8-((1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de (*S*)-2-((3-(isopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato y *ter*-butil 6-(clorosulfonil)-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método E, Etapa A, B y C.** LCMS *m/z* = 793.6 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1*H*-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 321).

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa C.** LCMS *m/z* = 593.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.24 (d, *J* = 6.82 Hz, 6H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 4H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 7.83 Hz, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.63, 9.85 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.23 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.34, 1.77 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 3.28 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Ejemplo 1.49: Preparación de 1-Etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 322).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((8-Fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (40.0 mg, 82.54 µmol) y cloruro de 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa A**. LCMS *m/z* = 710.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.61 (ddd, *J* = 13.39, 5.18, 4.93 Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.80 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.63, 8.08 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 7.28 (dt, *J* = 7.39, 2.24 Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.61 (ddd, *J* = 10.80, 8.02, 1.14 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 1-Etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 322).

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (48 mg, 67.62 µmol) en DMF (2 mL) se añadió yodoetano (81.13 µL, 1.01 mmol) y DIEA (0.18 mL, 1.01 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 2.5 h. Después de completar la reacción, se diluyó en EtOAc luego se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato. LCMS *m/z* = 738.6 $[M+H]^+$.

ter-Butil ((*R*)-8-((1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato de la etapa previa se disolvió en EtOAc (2 mL) seguido por la adición de HCl (4N en dioxano, 0.4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar la sal de FTA del compuesto del título. La sal de TFA se liofilizó, luego se neutralizó. El material obtenido se disolvió en EtOAc (2 mL) y se trató con HCl (4N en dioxano, 0.1 mL). La mezcla se concentró para dar la sal de HCl del compuesto del título (36.2 mg, 75% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 638.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (t, *J* = 6.69 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.20 (dd, *J* = 13.26, 7.96 Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 15.03, 7.96, 1.52

Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).

Ejemplo 1.50: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 326) como la sal de HCl.

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y cloruro de 4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el Método **G, Etapa A.** LCMS *m/z* = 718.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.80 (t, *J* = 6.82 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.88, 8.34 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 3H), 3.38-3.57 (m, 4H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 7.26 (dt, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 326) como la sal de HCl.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (17 mg, 23.68 µmol) en THF/DCM (1:1 ratio, 4 mL) se añadió HCl (4 N en dioxano, 1 mL, 1.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC para dar la sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se liofilizó y se convirtió en la sal de HCl del compuesto del título (12.1 mg, 78.1% de rendimiento). LCMS *m/z*

= 618.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 8.40, 7.01, 1.52 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

Ejemplo 1.51: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-metilquinolin-4-ol. (Compuesto 327).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((4-hidroxi-8-metilquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y cloruro de 4-hidroxi-8-metilquinolin-3-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa A**. LCMS *m/z* = 732.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01-1.10 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.66 (dd, *J* = 11.24, 4.17 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 5H), 2.04 (dd, *J* = 13.01, 8.72 Hz, 1H), 2.47 (tt, *J* = 7.93, 4.71 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.36 (bs, 1H), 3.43-3.55 (m, 3H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 6.88, 2.49 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.63 (bs, 1H).

Etapa B: **Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-8-metilquinolin-4-ol. (Compuesto 327).**

A partir de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((4-hidroxi-8-metilquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa C**. LCMS *m/z* = 632.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.10 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 5H), 3.15 (dd, *J* = 12.76, 9.73 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.02, 2.46, 1.39 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.82 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Ejemplo 1.52: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-fluoroquinolin-4-ol (Compuesto 329).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y 7-fluoro-cloruro de 4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa A**. LCMS *m/z* = 736.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 3H), 1.86 (dd, *J* = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 14.53, 4.67 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.09, 6.06 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-((*R*)-3-((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-

hidroxipropilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)-7-fluoroquinolin-4-ol (Compuesto 329).

A partir de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((7-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método E, Etapa D**. LCMS *m/z* = 636.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.11 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, *J* = 13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.26 (td, *J* = 4.80, 3.03 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.46 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 8.33 (dd, *J* = 9.09, 5.81 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

Ejemplo 1.53: Preparación de 1-Etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 331).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((8-Fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de (*S*)-2-((3-(isopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato y cloruro de 8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método E, Etapa A, B y C.** LCMS *m/z* = 738.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23 (d, *J* = 6.82 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.61 (ddd, *J* = 13.64, 9.85, 4.04 Hz, 1H), 1.73 (ddd, *J* = 13.52, 4.04, 3.92 Hz, 1H), 1.79 (t, *J* = 5.81 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.76, 8.46 Hz, 1H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.42-3.57 (m, 3H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 15.66, 8.34 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.34, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H),

7.60 (ddd, *J* = 10.86, 8.08, 1.26 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((1-Etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((8-fluoro-4-hidroxiquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato y etil yoduro, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método G, Etapa B**. LCMS *m/z* = 766.6 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de 1-Etil-8-fluoro-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 331).

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método E, Etapa D**. LCMS *m/z* = 666.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25 (d, *J* = 7.07 Hz, 6H), 1.52 (t, *J* = 6.57 Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.16-3.29 (m, 4H), 3.53-3.69 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.99-4.15 (m, 4H), 4.26 (dddd, *J* = 9.60, 4.99, 4.86, 3.28 Hz, 1H), 4.55 (qd, *J* = 7.12, 2.91 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 8.15, 2.59, 0.88 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.02, 3.95 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 14.91, 7.83, 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

Ejemplo 1.54: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 332).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi) propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de (*S*)-2-((3-(isopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método A, Etapa A, B y C.**

Etapa B: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 332).

A partir de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método A, Etapa F**.

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(isopropilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, el compuesto del título se preparó en un método similar descrito en el **Método G, Etapa C**. LCMS *m/z* = 648.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.25 (d, *J* = 6.82 Hz, 6H), 1.52 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.35 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.14-3.30 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 8.27, 2.59, 1.01 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.49 (dt, *J* = 8.00, 1.26 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

Ejemplo 1.55: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(Aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto

189).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((3-Bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (81 mg, 0.16 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió DIEA (69,07 µL, 0.40 mmol) y cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo (48.64 mg, 0.19 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (88 mg, 76% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 729.6 [M]+; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.61-2.85 (m, 3H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.91-4.19 (m, 5H), 4.44-4.53 (m, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.14 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.75 (ddd, *J* = 7.83, 1.77, 1.01 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 7.89, 1.96, 1.01 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(Aminometil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 189).

Una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato (32 mg, 43.85 µmol), $Pd(dppf)_2$, DCM (5.41 mg, 6.6 µmol), carbonato de sodio (48.24 µL, 96.48 µmol) y ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (13.21 mg, 52.62 µmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 min, luego se calentó a 100°C durante la noche. Después de que la reacción se haya completado y enfriado a temperatura ambiente, se añadió Na_2SO_4 sólido. La mezcla se agitó durante 2 h y se filtró a través de un taco de celite® y Na_2SO_4. El filtrado se

lavó con DCM/MeOH (5%) y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar *ter*-butil ((*R*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato. LCMS *m/z* = 857.8 $[M+H]^+$.

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato de la etapa previa en MeCN (4.0 mL) se añadió HCl (4N en dioxano, 0.3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC. Las fracciones recolectadas se añadieron a HCl (4 N en dioxano, 200 µL) y se liofilizaron para dar el compuesto del título (24 mg, 74% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS *m/z* = 656.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.38, 9.35 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 5.18, 2.91 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.70-7.83 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H).

Ejemplo 1.56: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 209). (Método I)

Etapa A: Preparación de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-Bromo-2-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil)(*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.65 g, 2.23 mmol) y (*S*)-2-((3-bromo-2-fluorofenoxi)metil)oxirano (0.28 g, 1.12 mmol) en EtOH (15 mL) se calentó a 70°C durante la noche bajo nitrógeno. Después de completar la reacción, la mezcla

se concentró para dar (*S*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.55 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo sin purificación ulterior. LCMS *m/z* = 537.2 $[M]^+$.

Una solución de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato de la etapa previa (0.55 g, 1.02 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadieron $(BOC)_2O$ (0.49 g, 2.23 mmol) y DIEA (0.20 mL, 1.12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (565 mg, 79% de rendimiento) en forma de una goma transparente. LCMS *m/z* = 637.4 $[M]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.42-1.54 (m, 11H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.56 (dd, *J* = 14.53, 4.67 Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.93-4.11 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.03 (td, *J* = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.45, 1.64 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.89, 6.00, 1.52 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A un vial de microondas de 5 mL se añadió (*S*)-bencil 3-(((*S*)-3-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil)(*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol), metansulfinato de sodio (108.06 mg, 0.71 mmol), complejo de trifluorometansulfonato de cobre (I)-benceno (26.06 mg, 70.56 µmol) y N_1,N_2-dimetiletan-1,2-diamina (12.45 mg, 141.22 µmol) bajo N_2 seguido por DMSO (4 mL). La reacción se calentó a 110°C durante 4 h bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (96 mg, 64% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* = 637.8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 14.65, 4.55 Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 8.97, 7.71 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 6H), 7.43-7.53 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(2-Fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (96 mg, 0.15 mmol) en MeOH (10 mL) bajo N_2 se añadió Paladio/C (16.05 mg, 15.08 µmol) seguido por la adición de balón de H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, se filtró a través de un taco de celite®, se lavó con MeOH y se concentró para dar el compuesto del título (76 mg, 100% de rendimiento) en forma de una espuma blanca que se usó en la siguiente etapa sin purificación ulterior. LCMS *m/z* = 503.4 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((5-Bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y DIEA (65,85 µL, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo (70.78 mg, 0.23 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (55 mg, 48% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 767.4 $[M+2H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42-1.52 (m, 12H), 1.60-1.89 (m, 6H), 2.04-2.12 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 13.01, 4.42 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 9.60, 6.57 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 9.47, 7.45 Hz, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.05-4.19 (m, 4H), 4.48-4.67 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 11.87, 9.35 Hz, 2H), 8.01 (d,

J = 2.53 Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 209) como la sal de di-HCl.

Una mezcla de *ter*-butil ((*S*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato (55 mg, 71.83 µmol), ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (27.05 mg, 108 µmol), carbonato de sodio, $Pd(dppf)_2$, DCM (11.82 mg, 14.34 µmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó con N_2 durante 5 min. La reacción se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió Na_2SO_4 sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un taco de celite® y Na_2SO_4, se lavó con DCM y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar *ter*-butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato. LCMS *m/z* = 892.6 $[M+H]^+$.

ter-Butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(2-fluoro-3-(metilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato de la etapa previa se disolvió en DCM (5 mL). A continuación, se añadió HCl (4 N en dioxano, 180 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC. Las fracciones combinadas se añadieron HCl (4N en dioxano, 200 µL) y se liofilizaron para dar el compuesto del título (27.5 mg, 50% de rendimiento) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 692.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.49 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.11, 4.04 Hz, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.09-4.33 (m, 8H), 7.30 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.08, 1.52 Hz, 1H), 7.47-

7.58 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Ejemplo 1.57: Preparación de (2*S*)-1-(8-(Chroman-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 28). (Método J)

Etapa A: Preparación de (2*S*)-1-(1-Oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol.

A partir de (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano y bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquellos descritos en el **Método A, Etapa A y C**. LCMS *m/z* = 385.2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (2*S*)-1-(8-(Chroman-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 28).

A una solución de (2*S*)-1-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (10 mg, 26.01 µmol) y DIEA (9.060 µl, 52.02 µmol) en dioxano (0.4 mL) se añadió cloruro de croman-6-sulfonilo (7.26 mg, 31.21 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se neutralizó con agua, luego se purificó por prep-HPLC de masa dirigida. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para dar el compuesto del título (9.1 mg, 50% de rendimiento). LCMS *m/z* = 581.2 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.66 (td, *J* = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 13.83, 8.27, 2.40 Hz, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.89 (td, *J* = 8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 1.64 Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H).

Ejemplo 1.58: Preparación de (3-((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metanona (Compuesto 64). (Método K)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-carbonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

ter-Butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (15 mg, 30.95 µmol), ácido 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxílico (7.18 mg, 37.14 µmol), HATU (14.12 mg, 37.14 µmol) y trietilamina en solución de DMF (1M, 61.91 µL, 61.91 µmol) se añadieron en un vial de centelleo de 5 mL después de la adición de DMF (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por prep-HPLC de masa directa. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para dar el compuesto del título. LCMS *m/z* = 660.6 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (3-((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metanona (Compuesto 64) como la sal de HCl.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-(4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-7-carbonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato en ACN (3 mL) se añadió HCl (4N en dioxano, 100 µL). La reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se trituró con hexano para dar el compuesto del título (11 mg, 60% de rendimiento). LCMS *m/z* = 560.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 (t, *J* = 10.36 Hz, 1H), 1.69-1.86 (m, 3H), 1.91 (dt, *J* = 13.58, 5.72 Hz, 1H), 2.40 (ddd, *J* = 13.64, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (dt, *J* = 12.82, 9.25 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.95-4.20 (m, 6H), 4.22-4.33 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.34, 2.02 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 3.73, 1.89 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 1.26 Hz,

1H), 7.57 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H).

Ejemplo 1.59: Preparación de (2*S*)-1-(3-(Fluorometilsulfonil)fenoxi)-3-(8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 86).

A una solución de 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina (14.07 mg, 40.61 µmol) se disolvió en EtOH (0.6 mL) se añadió (*S*)-2-((3-((fluorometil)sulfonil)fenoxi)metil)oxirano (5 mg, 20.30 µmol), se predisolvió en EtOH (0.3 mL). La reacción se agitó a 90°C durante la noche. Al día siguiente, el solvente se removió y el residuo se purificó por PrepLC/MS para dar el compuesto del título (6.2 mg, 8.7 µmol, 42.8% de rendimiento) en forma de un sólido. LCMS *m/z* = 593.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.55-1.65 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 4H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.86-3.02 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.80-3.94 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.98 Hz, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 8.09 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (bs, 2H).

Ejemplo 1.60: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-Aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 199).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((3-Bromo-4-metoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi) propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato y cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, el compuesto del título se preparó en un método similar descrito en el **Método F,**

Etapa D. LCMS *m/z* = 789.4/791.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((4'-(1-((*ter*-Butoxicarbonil)amino) ciclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((3-bromo-4-metoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato y ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, el compuesto del título se preparó en un método similar descrito en el **Método F, Etapa E**. LCMS *m/z* = 942.6 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4'-(1-Aminociclopropil)-6-metoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 199).

A partir de *ter*-butil ((*R*)-8-((4'-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato, el compuesto del título se preparó en un método similar descrito en el **Método F, Etapa F**. LCMS *m/z* = 742.8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.48-1.51 (q, *J* = 3.77 Hz, 2H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 8.13, 13.55 Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 9.75, 13.00 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.96 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (d, *J* = 3.52 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.64 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 7H), 7.63 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.52, 9.00 Hz, 1H).

Ejemplo 1.61: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4-Etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 165). (Método L)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((5-Bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A partir de (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato y cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método F, Etapa A, B, C y D**.

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((4-Etoxi-4'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil) ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi) propil)carbamato (25 mg, 31.10 µmol) en EtOH (0.6 mL)/H_2O (0.300 mL) se añadió carbonato de potasio (9.457 mg, 68.43 µmol), Pd(dppf)2, DCM (255.9 µg, 0.311 µmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (6.529 mg, 43.54 µmol). La reacción se desgasificó durante 5 min antes de calentar hasta 80°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21 mg, 78.2% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 829.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.52 (spt, 3H), 1.59-1.63 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.08 (dd, *J* = 13.01, 8.72 Hz, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 5.18 Hz, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.99 Hz, 2H), 4.56-4.65 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 10.05 (s, 1

H)

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((4-Etoxi-4'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((4-etoxi-4'-formil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato (21 mg, 24.32 µmol, 78.2%) en dicloroetano (1 mL) se añadió ácido acético (8.894 µL, 0.156 mmol), isopropilamina (12.73 µL, 0.156 mmol) y se agitó durante 30 min. Triacetoxiborhidruro de sodio (13.18 mg, 62.21 µmol) se añadió en una porción y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a 60°C durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM(x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc para dar el compuesto del título (18.28 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 872.8 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.32 Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 2H) 1.47 (s, 9H), 1.49 (t, *J* = 6.82 Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 12.88, 8.84 Hz, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.09-4.23 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 4.54-4.65 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.44-7.54 (m, 4H), 7.68 (dd, *J* = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(4-Etoxi-4'-((isopropilamino)metil)bifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 165).

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((4-etoxi-4'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-

il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato (18.28 mg, 20.84 µmol) en MeOH (1 mL) se añadió HCl en dioxano (0.156 mL, 0.622 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó reposar a temperatura ambiente hasta escindir el grupo Boc. A continuación, el solvente se removió y el residuo se liofilizó para dar el compuesto del título (12 mg, 67% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 772.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.57 Hz, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Ejemplo 1.62: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-b]pirazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil)ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 222).

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método F, Etapa A, B, C**.

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((5-Bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil) fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (200 mg, 0.370 mmol) en CH_2Cl_2 (3.0 mL) se añadió DIEA (0.155 mL, 0.888 mmol) seguido por la adición de cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (0.129 g, 0.444 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (230 mg, 73.7% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 796.4 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato

A una mezcla de *ter*-Butil ((*R*)-8-((5-bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil) fenoxi)propil)carbamato (25 mg, 31.44 µmol), carbonato de potasio (13.04 mg, 94.32 µmol) en DMF (0.8 mL) se añadió N^1,N^2-dimetiletan-1,2-diamina (3.326 mg, 37.73 µmol) en un vial de microondas. La reacción se calentó a 160°C durante 15 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (21 mg, 83.0% de rendimiento) en forma de sólido blanco. LCMS *m/z* = 766.6 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de (*S*)-1-((*R*)-8-(1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-b]pirazin-7-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(1-(hidroximetil) ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 222).

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((1,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)carbamato (21 mg, 26.10 µmol, 83.0%) se disolvió en MeOH (0.2 mL) se añadió HCl en dioxano (0.118 mL, 0.472 mmol) a temperatura ambiente.

La reacción se dejó reposar a temperatura ambiente hasta escindir el grupo Boc (~30 min). La mezcla se concentró y el residuo se liofilizó para dar el compuesto del título (19 mg, 25.49 µmol, 81.1% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* = 666.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09-1.13 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 4H), 2.39 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.18 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.83, 2.53, 1.52 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Ejemplo 1.63: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 160). (Método M)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A partir de (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano y (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, el compuesto del título se preparó usando un método similar a aquel descrito en el **Método A, Etapa A, B y C.**

Etapa B: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((5-Bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (177 mg, 0.35 mmol) en DCM (15 mL) se añadió DIEA (0.17 mL, 0.98 mmol) y cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo (0.14 g, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

para dar el compuesto del título (233 mg, 87% de rendimiento) en forma de un vidrio incoloro. LCMS *m/z* = 773.6 $[M]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 12H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.71 (ddd, *J* = 13.39, 3.92, 3.66 Hz, 1H), 1.81 (t, *J* = 4.55 Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 14.65, 4.80 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.84, 7.33 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 8.21 Hz, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.49 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.02, 2.59, 1.26 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.0, 1.39 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-Butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato.

Una solución de *ter*-butil ((*S*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato (233 mg, 0.30 mmol), $Pd(dppf)_2$, DCM (24.77 mg, 30.11 µmol), carbonato de sodio (0.33 mL, 0.66 mmol) y ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (90.73 mg, 0.36 mmol) en dioxano (12 mL) se desgasificó con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con IPA/DCM (20%) y se lavó agua. La capa acuosa se reextrajo con IPA/DCM (20%, 2x). La capa orgánica combinada se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (126 mg, 47% de rendimiento). LCMS *m/z* = 900.8 $[M+H]^+$.

Etapa D: Preparación de (*S*)-1-((*S*)-8-(4'-(Aminometil)-4-etoxibifenil-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol (Compuesto 160).

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-8-((4'-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-etoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)carbamato (126 mg, 0.16 mmol) en ACN (4 mL) se añadió HCl (4N en dioxano, 0.3 mL, 1.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar sal de TFA del compuesto del título. La sal de TFA se convirtió en la sal de HCl del compuesto del título (68.7 mg, 30% de rendimiento). LCMS *m/z* = 700.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.10 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.68 (tt, *J* = 7.96, 4.80 Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Ejemplo 1.64: Preparación de (*S*)-1-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 279). (Método N)

Etapa A: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-3-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (20 mg, 39.17 µmol) en THF (4 mL) se añadió DIEA (13.64 µL, 78.33 µmol), seguido por la adición de cloruro de 3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonilo (10.89 mg, 47.00 µmol). La reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3x) y salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un sólido blanco. LCMS *m/z* = 706,4 $[M+H]^+$;

^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.08 (m, 2H), 1.18-1.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.47 (dt, *J* = 7.96, 1.49 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-1-(3-(Ciclopropilsulfonil)fenoxi)-3-((*R*)-8-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)propan-2-ol (Compuesto 279) como la sal de di-HCl.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-8-((3-metil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (13 mg, 18.42 µmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl (671.5 µg, 18.42 µmol). La reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. LCMS *m*/*z* = 606.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 M Hz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 7.39, 12.94 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.64 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.09 (dd, *J* = 3.42, 4.95 Hz, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.67, 2.39 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 1.56, 7.81 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.82 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.88 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.92 Hz, 1H).

Ejemplo 1.65: Preparación de 1-Etil-3-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 338).

Etapa A: Preparación de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)

propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (0.10 g, 0.44 mmol) y (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.25 g, 0.88 mmol) en EtOH (8.76 mL) se calentó a 70 °C durante 1 día. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación ulterior. LCMS *m/z* = 519.4 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-(((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (de la etapa previa) en DCM (8 mL) se añadió DIEA (0.23 mL, 1.31 mmol) y $(Boc)_2O$ (0.29 g, 1.31 mmol). La reacción se agitó temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (174.0 mg, 64.2%). LCMS *m/z* = 619.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.40 (bs, 2H), 3.57 (dd, *J* = 14.65, 4.80 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 13.01 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 8.97, 7.20 Hz, 1H), 3.93-4.12 (m, 4H), 4.16 (ddd, *J* = 7.26, 4.80, 4.61 Hz, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.48-7.58 (m, 3H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

(*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil) amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (162 mg, 0.26 mmol) se disolvió en MeOH (8 mL) bajo N_2 seguido por la adición de Pd/C (30 mg, 28.12 umol). La reacción se colocó bajo balón de H2 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con MeOH, luego se concentró para dar el compuesto del título

(120 mg, 88.1%) en forma de sólido amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación ulterior. LCMS *m/z* = 485.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 3H), 1.80 (t, *J* = 5.31 Hz, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.79 (dd, *J* = 11.12, 5.81 Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 2.53 Hz, 2H), 3.80 (ddd, *J* = 9.54, 6.25, 3.16 Hz, 1H), 3.89-4.02 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 3.54 Hz, 1H), 4.56-4.69 (m, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (120 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DIEA (86.26 µl, 0.50 mmol) luego cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo (0.10 g, 0.37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (92 mg, 51.6%) en forma de una goma amarilla. LCMS *m/z* = 720.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.72 (dt, *J* = 13.58, 4.33 Hz, 1H), 1.83 (t, *J* = 5.81 Hz, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 3H), 3.39-3.57 (m, 3H), 3.78 (dd, *J* = 8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 8.21 Hz, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.16 Hz, 3H), 7.27 (dt, *J* = 7.39, 2.24 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.56 (ddd, *J* = 8.15, 4.99, 3.03 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.39 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de 1-Etil-3-((*S*)-3-((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 338).

ter-Butil ((*S*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (92 mg, 0.13 mmol) se agitó en TFA/DCM (1:3, 2 mL) a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el solvente se removió. El residuo se purificó por prep-HPLC. El material obtenido se disolvió en agua y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, luego se extrajo con IPA/DCM (10%, 2x100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La base libre se disolvió en acetona y se añadió HCl (4 N, 0.2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h, luego se concentró para dar el compuesto del título (63.5 mg, 75.1%). LCMS *m/z* = 620.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 3H), 2.18 (dd, *J* = 13.01, 8.46 Hz, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 5.91 (bs, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.71, 2.15 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.02 (bs, 1H).

Ejemplo 1.66: Preparación de 1-Etil-3-((*S*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 296).

Etapa A: Preparación de (*R*)-2-((3-(Metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano.

A una solución de 3-(metilsulfonil)fenol (1.34 g, 6.98 mmol) en acetona (34.87 mL) se añadió carbonato de potasio (1.93 g, 13.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido por la adición de (*R*)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (1.90 g, 6.98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través

de un taco de celite® y se lavó con acetona, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.43 g, 88.0% de rendimiento) en forma de aceite incoloro, luego se solidificó después de reposar a temperatura ambiente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.79 (dd, *J* = 4.93, 2.65 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 4.04 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.99, 5.94 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.12, 2.78 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de (*S*)-bencil 3-(((*R*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*R*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (100 mg, 0.44 mmol) y (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.25 g, 0.88 mmol) en EtOH (8.8 mL) se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* = 519.6 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de (*S*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-(((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (326 mg, 0.63 mmol) en DCM (8.8 mL) a temperatura ambiente se añadió DIEA (0.15 mL, 0.88 mmol) y $(Boc)_2O$ (0.19 g, 0.88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (176 mg, 64.9%) en forma de una espuma blanca. LCMS *m/z* = 619.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40-1.52 (m, 11H), 1.59-1.74 (m, 3H), 1.80 (dd, *J* = 12.88, 8.08 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 12.76,

8.46 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 14.65, 3.79 Hz, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 4H), 4.49-4.60 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 6.69, 2.65, 2.53 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.42 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2 H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (176 mg, 0.28 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Paladio/C (30.27 mg, 28.44 µmol). La reacción se colocó bajo balón de H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (137 mg, 68.9%) en forma de una espuma amarilla. Este material se usará en la siguiente etapa sin purificación ulterior. LCMS *m/z* = 485.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.52-1.81 (m, 4H), 1.86 (dd, *J* = 12.63, 8.34 Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.38-2.56 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 14.53, 4.55, 1.89 Hz, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.55 (dq, *J* = 7.71, 7.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2 H).

Etapa E: Preparación de *ter*-Butil ((*S*)-8-((1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (73 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añadió DIEA (89.21 µL, 0.51 mmol) y cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo (82.27 mg, 0.18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se añadió *ter*-butil ((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato adicional (23 mg, 0.05 mmol) y DIEA (30 uL, 0.17 mmol). La reacción se agitó durante otras 5 h, luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice para dar el compuesto del título (67 mg, 61.8%) en forma de un vidrio transparente. LCMS *m/z* = 720.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.52 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.76, 8.21 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.88, 8.59 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 7.58, 1.77 Hz, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 3H), 7.27 (ddd, *J* = 7.64, 2.08, 1.89 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.39 (dt, *J* = 7.89, 0.85 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de 1-Etil-3-((*S*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 296).

A una solución de *ter*-butil ((*S*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (67 mg, 93.07 μmol) en CH_2Cl_2 (1.50 mL) se añadió TFA (0.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA que luego se convirtió en la sal de HCl (53.5 mg, 87.6%) en forma de un sólido. LCMS *m/z* = 620.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H), 1.52-1.61 (m, 1H) 1.62-1.70 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.20 (dd, *J* = 12.88, 7.83 Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.26-3.42 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 5.90 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.08, 1.77 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 7.33, 1.26 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (bs, 2H).

Ejemplo 1.67: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-

ona (Compuesto 337).

Etapa A: Preparación de (*R*)-bencil 3-(((*R*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

Una solución de (*R*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano (100 mg, 0.44 mmol) y (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (0.25 g, 0.88 mmol) en EtOH (8.8 mL) se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se añadió acetato de etilo luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z = 519.6 $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de (*R*)-bencil 3-((*ter*-Butoxicarbonil)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-(((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (176 mg, 0.34 mmol) en DCM (8.8 mL) a temperatura ambiente se añadió DIEA (0.15 mL, 0.88 mmol) y $(Boc)_2O$ (0.19 g, 0.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM luego se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (166 mg, 61.2%) en forma de un sólido espumoso blanco. LCMS m/z = 619.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.84 (dd, *J* = 8.84, 7.07 Hz, 1H), 3.94-4.11 (m, 3H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 6H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-2-Hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato.

A una solución de (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-

(metilsulfonil)fenoxi)propil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato (187 mg, 0.30 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Paladio/C (32.16 mg, 30.22 µmol) bajo nitrógeno. La reacción se colocó bajo balón de H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite® luego se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (137 mg, 93.5%) en forma de una espuma blanca. Este material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LCMS m/z = 485.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (s, 9H), 1.49-1.84 (m, 4H), 2.08 (t, *J* = 7.96 Hz, 2H), 2.37-2.66 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 14.65, 4.80, 1.52 Hz, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 8.78, 7.64, 5.56 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.01, 2.43 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de *ter*-Butil ((*R*)-8-((1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato.

A una solución de *ter*-butil ((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato (137 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se añadió DIEA (0.17 mL, 0.96 mmol) y cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo (0.13 g, 0.28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se neutralizó con agua y se extrajo con IPA/DCM (10%, 2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 luego se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de sólido espumoso blanco (116 mg, 57.0%). LCMS m/z = 720.6 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.37 (m, 13H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 3.04-3.22 (m, 7H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 8.21 Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 3H), 4.34-4.50 (m, 3H), 5.20 (d, *J* = 4.55 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.08, 2.27 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.26 (d, *J* =

8.59 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de 1-Etil-3-((*R*)-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propilamino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (Compuesto 337).

Una solución de *ter*-butil ((*R*)-8-((1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*R*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato (116 mg, 0.16 mmol) en TFA (0.5 mL, 6.529 mmol) y CH_2Cl_2 (1.50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el compuesto del título (74.3 mg, 70.3%). LCMS m/z = 620.4 $[M+H]^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm 1.54 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.39 (dd, *J* = 13.39, 7.58 Hz, 1H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.52 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 7.37 (dt, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.91-8.01 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

Ejemplo 1.68: Preparación de compuestos adicionales de la presente invención.

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a aquellos descritos en los ejemplos anteriores a partir de intermediarios apropiados obtenidos de fuentes comerciales o sintetizados como se describió con anterioridad o de acuerdo con la preparación de la literatura. Los métodos específicos usados para preparar los compuestos y LCMS $[M+H]^+$ para cada compuesto se proporcionan más abajo:

Compuesto 2, Intermediarios usados: (*R*)-2-(clorometil)oxirano, 3-(metilsulfonil)fenol, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, Método C, LCMS m/z = 575.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 5**, Intermediarios usados: 3-(metilsulfonil)fenol, 3-((2-hidroxietil)sulfonil)fenol, Método C, LCMS m/z = 605.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 6**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-amina, C1, Método D, LCMS m/z = 603.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 7**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C2, Método D, LCMS m/z = 615 $[M+H]^+$; **Compuesto 8**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C3, Método D, LCMS m/z = 603.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 9**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C4, Método D, LCMS m/z = 657.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 10**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C5, Método D, LCMS m/z = 617.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 11**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C6, Método D, LCMS m/z = 631.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 12**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C7, Método C, LCMS m/z = 600.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 13**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C8, Método C, LCMS m/z = 629.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 14**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C9, Método C, LCMS m/z = 671.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 16**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-oxiran-2-ilmetil)carbamato, C11*,* Método C, LCMS m/z = 657.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 17**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C12, Método D, LCMS m/z = 651.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 18**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C62, Método C, LCMS m/z = 615.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 19**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C14, Método C, LCMS m/z = 629.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 20**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C15, Método C, LCMS

m/z = 651.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 21**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C16, Método C, LCMS m/z = 616.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 22**, Intermediarios usados: bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, C17, Método C, LCMS m/z = 604 $[M+H]^+$; **Compuesto 23**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*R*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método D, LCMS m/z = 575.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 24**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-yodofenoxi)metil)oxirano, oxetan-3-sulfinato de sodio, Métodos B: Etapa D y I: Etapa B, LCMS m/z = 617.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 25**, Intermediarios usados: 8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C19, Método D, LCMS m/z = 617.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 26**, Intermediarios usados: (*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C10, Método D, LCMS m/z = 589.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 27**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C10, Método D, LCMS m/z = 589.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 29**, Intermediarios usados: (2*S*)-1-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol, cloruro de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilo, Método J, LCMS m/z = 579.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 30**, Intermediarios usados: (2*S*)-1-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol, cloruro de 7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo, Método J, LCMS m/z = 601.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 31**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-clorobencen-1-sulfonilo, Método E: (Etapa C, D), LCMS m/z = 559 $[M+H]^+$; **Compuesto 32**, Intermediarios usados: (2*S*)-1-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilamino)-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propan-2-ol, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonilo, Método J, LCMS m/z = 556.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 33**, Intermediarios usados: (*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina,

(*R*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método D, LCMS m/z = 575.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 34**, Intermediarios usados: (*S*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 606.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 35**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(naftalen-2-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 605.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 36**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido (1-etil-1H-pirazol-4-il)borónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 619.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 37**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, *ter*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 591.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 38**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 633.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 39**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 631.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 40**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 605.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 41**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 630 $[M+H]^+$; **Compuesto 42**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido (4-sulfamoilfenil)borónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 680.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 43**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido piridin-4-ilborónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 602.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 44**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico, Método H: Etapa, C, E, LCMS m/z = 617.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 45**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 602.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 46**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de piridin-3-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 526.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 47**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de bencensulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 525.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 48**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-metilbencen-1-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 539.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 49**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-metoxibencen-1-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 555.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 50**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 593.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 51**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-feniltiofen-2-sulfonilo, Método H: (Etapa

B, E), LCMS m/z = 607.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 52**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 544.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 53**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 596.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 54**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-fluorobencen-1-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 543.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 55**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-cianobencen-1-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 550.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 56**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acético, Método K, LCMS m/z = 525.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 57**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 2-naftoico, Método K, LCMS m/z = 539.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 58**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 557.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 59**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-cloronaftalen-2-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 609,5 $[M+H]^+$; **Compuesto 60**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de benzofuran-2-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 61**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de benzofuran-5-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E),

LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 62**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 1*H*-indol-5-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 565.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 63**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido piridin-3-ilborónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 602.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 65**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 1*H*-indol-2-carboxílico, Método K, LCMS m/z = 528.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 66**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 1*H*-indol-3-carboxílico, Método K, LCMS m/z = 528.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 67**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 1*H*-indol-5-carboxílico, Método K, LCMS m/z = 528.5 $[M+H]^+$; **Compuesto 68**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, ácido 1*H*-indol-6-carboxílico, Método K, LCMS m/z = 528.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 69**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, Método H: Etapa E, LCMS m/z = 603.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 70**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 617.3 $[M+H]^+$; **Compuesto 71**, Intermediarios usados: *ter*-butil (8-((3-bromofenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)carbamato, ácido pirimidin-5-ilborónico, Método H: (Etapa C, E), LCMS m/z = 603.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 72**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de piridin-2-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E),

LCMS m/z = 526.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 73**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 6-cloronaftalen-2-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 609.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 74**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 2,3-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 567.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 75**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de quinolin-6-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 576.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 76**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, $C_3$5, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 565.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 77**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, 1*H*-indazol-5-sulfonilo cloruro de, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 565.5 $[M+H]^+$; **Compuesto 79**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, etanamina, Método H: Etapa D, E, LCMS m/z = 658.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 80**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, propan-2-amina, Método H: Etapa D, E, LCMS m/z = 672.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 81**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, 2-metilpropan-1-amina, Método H: Etapa D, E, LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 82**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)(8-((4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, 2,2,2-trifluoroetanamina, Método H: Etapa D, E, LCMS m/z = 712.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 83**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de croman-6-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 611.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 84**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 626.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 85**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de quinolin-3-sulfonilo, Método H: (Etapa B, E), LCMS m/z = 576.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 87**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de croman-7-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 611.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 89**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 661.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 90**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 636.7 $[M+H]^+$; **Compuesto 91**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 660.7 $[M+H]^+$; **Compuesto 92**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de quinolin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 588.5 $[M+H]^+$; **Compuesto 93**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de quinolin-6-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 606.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 94**, Intermediarios

usados: (*R*)-2-(clorometil)oxirano, 3-((metilsulfonil)metil)fenol, Método C, LCMS m/z = 589.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 95**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C21, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 590.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 96**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido piridin-4-ilborónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 97**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, piridin-3-ilborónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 98**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de quinolin-7-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 606.7 $[M+H]^+$; **Compuesto 99**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo, ácido piridin-3-ilborónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 632.7 $[M+H]^+$; **Compuesto 100**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 101**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo, ácido piridin-4-ilborónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 632.7 $[M+H]^+$; **Compuesto 102**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo, compuesto de diisopropil piridin-2-ilboronato con 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1:1), Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa

B, C, D), LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 103**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 4-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 660.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 104**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$1, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 611.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 105**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de isoquinolin-5-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 606.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 106**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$2, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 634.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 107**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$3, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 646.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 108**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$4, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 647.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 109**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$2, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 634.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 110**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$3, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 646.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 111**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 576.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 112**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C10, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 590.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 113**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C3, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 604.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 114**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C13, Método B: Etapa D,

LCMS m/z = 616.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 115**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C1, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 604.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 116**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C5, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 618.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 117**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C2, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 616.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 118**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 576.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 119**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C3, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 604.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 120**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (3-metilpiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 646.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 121**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C25, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 620.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 122**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C10, Método B: Etapa D, LCMS m/z = $[M+H]^+$; **Compuesto 124**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C5, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 618.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 125**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 126**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (3-fluoropiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M, LCMS m/z = 650.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 127**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-

azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (5-metilpiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 646.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 128**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (6-metilpiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 646.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 129**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-metilpiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 646.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 131**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, $C_2$6, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 606.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 132**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C27, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 634.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 133**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C28, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 633.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 134**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (6-fluoropiridin-2-il)borónico, Métodos A: (Etapa A, B, C) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 650.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 135**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C26, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 620.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 136**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 632.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 137**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 619.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 138**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-

ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C13, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 616.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 139**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C1, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 604.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 140**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C2, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 616.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 141**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C26, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 606.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 142**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C28, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 633.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 143**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 602.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 144**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 602.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 145**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C29, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 676.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 146**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C30, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 632.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 147**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 632.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 148**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 642.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 149**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C27, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 634.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 150**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C25, Método B:

Etapa D, LCMS m/z = 641.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 151**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 627.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 152**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 597.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 153**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C3, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 625.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 155**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 653.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 156**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 663.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 157**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 158**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 159**, Intermediarios usados: (*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 640.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 161**, Intermediarios usados: (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, (*R*)-8-((5-bromo-2-etoxifenil)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E,

F), LCMS m/z = 740.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 162**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-bromo-2-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 164**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 686.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 166**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-bromo-2-isopropoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 167**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)sulfonil)fenoxi)propil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 168**, Intermediarios usados: (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 740.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 169**, Intermediarios usados: (*R*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 5-bromo-2-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 170**, Intermediarios usados: (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-((((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)borónico, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, Métodos B: (Etapa A, B), M: (Etapa C, D), E: (Etapa A, B) y F: Etapa F, LCMS m/z = 671.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 171**, Intermediarios usados: *ter*-butil

((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-bromo-2-isopropoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 714.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 172**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 173**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 712.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 174**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 772.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 175**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(2-acetamidoetil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 786.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 176**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 772.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 177**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(2-acetamidoetil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 786.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 178**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro

de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 673.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 179**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 717.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 180**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 728.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 181**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 728.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 182**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 704.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 183**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 620.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 184**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 712.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 185**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-

carboxilato, cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 186**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromopiridin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 187**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, (*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 732.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 188**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 190**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(2-acetamidoetil)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 742.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 191**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(2-acetamidoetil)fenil)borónico, Método B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 742.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 192**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 673.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 193**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, Método E,

LCMS m/z = 691.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 194**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 675.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 195**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de piridin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 582.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 196**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 4-bromo-3-metilbencen-1-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 675.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 197**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((*ter*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 198**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 200**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 675.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 201**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 691.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 202**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de piridin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 582.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 203**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-

bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 204**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metilbencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 726.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 205**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos E: (Etapa A, B) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 717.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 206**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)acetamida, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-2-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos E: (Etapa A, B) y M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 703.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 207**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 716.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 208**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 716.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 210**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 710.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 211**, Intermediarios usados: (*S*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-

carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 212**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 213**, Intermediarios usados: (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 710.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 214**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 215**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 216**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 704.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 217**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 218**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-

ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 219**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-fluorobencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 220**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(aminometil)-3-fluorofenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 748.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 221**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 696.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 223**, Intermediarios usados: (*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 718.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 224**, Intermediarios usados: (*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 225**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$;

Compuesto 226, Intermediarios usados: C10(*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 688.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 227**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 228**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3-bromo-2-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 229**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*S*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, 3-bromo-5-metoxibencen-1-sulfonilo cloruro de, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 686.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 230**, Intermediarios usados: C26, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 704.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 231**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(metilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 674.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 232**, Intermediarios usados: C3, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método M: (Etapa B, C, D), LCMS m/z = 702.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 233**, Intermediarios usados: C33, (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 608.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 234**,

Intermediarios usados: C33, (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 608.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 235**, Intermediarios usados: C33(*R*)-8-((1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 629.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 236**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 4-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 237**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 730.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 238**, Intermediarios usados: (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 239**, Intermediarios usados: (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Métodos B: (Etapa A, B, C) y F: (Etapa A, B, E, F), LCMS m/z = 752.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 240**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metilpropan-2-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 241**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metilbutan-2-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 242**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-

ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2,2,2-trifluoroetanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 768.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 243**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, azetidina, Métodos B y L, LCMS m/z = 726.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 244**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, propan-1-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 728.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 245**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, butan-1-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 246**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, morfoline, Métodos B y L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 247**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metoxietanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 744.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 248**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-3-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C34, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 624.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 249**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C34, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 624.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 250**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C36, Método E, LCMS m/z = 667.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 251**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-

8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(2-((ter-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 758.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 252**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 253**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 712.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 254**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 255**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 712.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 256**, Intermediarios usados: C10, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 257**, Intermediarios usados: C10, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 258**, Intermediarios usados: C10, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 700.4 $[M+H]^+$;

Compuesto 259, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C37, Método E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 260**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C36, Método E, LCMS m/z = 667.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 261**, Intermediarios usados: C10, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-bromo-4-metoxibencen-1-sulfonilo, ácido (4-(1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)fenil)borónico, Método F, LCMS m/z = 700.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 262**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metilpropan-2-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 742.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 263**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metilbutan-2-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 264**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2,2,2-trifluoroetanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 768.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 265**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, azetidina, Métodos B y L, LCMS m/z = 726.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 266**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, morfoline, Métodos B y L, LCMS m/z = 756.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 267**,

Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metoxietanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 744.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 268**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, etanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 714.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 269**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, ciclobutanamina, Métodos B y L, LCMS m/z = 740.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 270**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, *ter*-butil (2-aminoetil)carbamato, Métodos B y L, LCMS m/z = 729.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 271**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, *ter*-butil (3-aminopropil)carbamato, Métodos B y L, LCMS m/z = 743.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 272**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-*ter*-butil 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-ilcarbamato, cloruro de 3-bromobencen-1-sulfonilo, ácido (4-formilfenil)borónico, 2-metilpropan-1-amina, Métodos B y L, LCMS m/z = 742.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 273**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C38*,* Método E, LCMS m/z = 651.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 274**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C48*,* Método E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 275**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-

(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C36, Método E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 276**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C36, Método E2, LCMS m/z = 654.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 277**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, $C_4$8, Método E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 278**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-((2-amino-2-oxoetil)sulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C48, Método E2, LCMS m/z = 654.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 280**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 607.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 281**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 608.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 282**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 606.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 283**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, $C_4$8, Método E, LCMS m/z = 667.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 284**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C43, Método E, LCMS m/z = 638.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 285**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C44, Método E, LCMS m/z = 640.2 $[M+H]^+$; **Compuesto 286**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-

carboxilato, C45, Método E, LCMS m/z = 653.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 287**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 636.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 288**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C46, Método E, LCMS m/z = 681.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 289**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 610.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 290**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 623.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 291**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-sulfonilo, Método N, LCMS m/z = 608.8 $[M+H]^+$; **Compuesto 292**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 676.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 293**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 676.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 294**, Intermediarios usados: (*S*)-2-metil-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)propan-1-ol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 678.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 295**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-

carboxilato, $C_6$3, Método E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 296**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*S*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, $C_6$3, Método E, LCMS m/z = 662.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 298**, Intermediarios usados: (*S*)-2,2-difluoro-2-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)etanol, (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método B, LCMS m/z = 686.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 299**, Intermediarios usados: $C_3$3, (*R*)-bencil 3-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método B, LCMS m/z = 652.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 300**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de naftalen-2-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 631.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 301**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C56, Método E, LCMS m/z = 675.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 302**, Intermediarios usados: (*S*)-(1-((3-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)sulfonil)ciclopropil)metanol, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C57, Método E, LCMS m/z = 621.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 303**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C47, Método E, LCMS m/z = 609.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 304**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 667.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 305**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C42, Método E, LCMS m/z = 637.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 306**, Intermediarios usados: C26, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z =

650.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 307**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C49, Método E, LCMS m/z = 591.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 308**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1H-indol-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 590.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 309**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C31, Método E, LCMS m/z = 591.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 311**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-2-hidroxi-3-(3-(metilsulfonil)fenoxi)propil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 1H-indol-3-sulfonilo*,* Método A: Etapa F, G, LCMS m/z = 564.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 312**, Intermediarios usados: C26, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 1H-indol-3-sulfonilo, Método E, LCMS m/z = 594.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 313**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C50, Método E, LCMS m/z = 607.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 314**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C61, bromoetano*,* Método G, LCMS m/z = 664.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 315**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, $C_5$3, yodoetano*,* Método G, LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 316**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, 7-fluoro-cloruro de 4-hidroxiquinolin-3-sulfoniloyodoetano*,* Método G, LCMS m/z = 664.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 317**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, C60, yodoetano*,* Método G, LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 318**, Intermediarios usados: *ter*-butil ((*S*)-3-(3-

(ciclopropilsulfonil)fenoxi)-2-hidroxipropil)((*R*)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-il)carbamato, cloruro de 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-sulfonilo, yodoetano, Método G, LCMS m/z = 660.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 319**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C51, Método E, LCMS m/z = 592.4 $[M+H]^+$; **Compuesto 323**, Intermediarios usados: C3, C52, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, Método E3, LCMS m/z = 638.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 324**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C60, Método E3, LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 325**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C61, Método E3, LCMS m/z = 636.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 328**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, C52, Método E3, LCMS m/z = 636.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 330**, Intermediarios usados: (*S*)-2-((3-(ciclopropilsulfonil)fenoxi)metil)oxirano, (*R*)-bencil 3-amino-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-carboxilato, cloruro de 4-hidroxi-7-metilquinolin-3-sulfonilo, Método E3, LCMS m/z = 632.6 $[M+H]^+$; **Compuesto 335**, Intermediarios usados: cloruro de naftalen-2-sulfonilo, 3-((metilsulfonil)metil)fenol, Método C, LCMS m/z = 589.2 $[M+H]^+$; y **Compuesto 336**, Intermediarios usados: (*R*)-8-(quinolin-6-ilsulfonil)-1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-3-amina, C21, Método B: Etapa D, LCMS m/z = 590.4 $[M+H]^+$.

Los siguientes datos de RMN son para los compuestos seleccionados de arriba:

Compuesto 2, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.47-1.81 (m, 5H), 1.84-2.01 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.57-2.76 (m, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 4.32-4.54 (m, 1H), 7.66-7.80 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

Compuesto 6, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.59-1.72

(m, 3H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 12.63, 7.33 Hz, 1H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 3H), 3.26 (t, *J* = 9.98 Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.57 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).

Compuesto 7, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,09-0.17 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.86-0,99 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06-3.18 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 11.49 Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 4.29 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.46, 3.41 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 3.16 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.61-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.33 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Compuesto 8, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.23 (d, *J* = 6.57 Hz, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 12.76, 7.71 Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 12.38 Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 8.97, 3.66 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).

Compuesto 9, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67 (td, *J* = 10.74, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, *J* = 13.58, 8.15, 2.53 Hz, 1H), 2.49-2.64 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, *J* = 12.82, 9.51 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 4.80 Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.39, 2.34, 2.15 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 11, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.86 (dd, *J* = 6.57, 1.01 Hz, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, *J* = 13.64, 8.08, 2.53 Hz,

1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.25 (dt, *J* = 12.82, 2.81 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 12.76 Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 15.28, 7.83, 7.71 Hz, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 12, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.70 (m, 1H), 1.71-1.93 (m, 4H), 2.14-2.32 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 2H), 7.14-7.57 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Compuesto 13, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.74 (m, 1H), 1.74-1.95 (m, 8H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.29 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.88, 3.03 Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.52 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.68 (qd, *J* = 7.96, 7.71 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Compuesto 14, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 6H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 12.88 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 15.66, 7.83 Hz, 2H), 7.68 (qd, *J* = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 16, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (q, *J* = 12.29 Hz, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.75-1.93 (m, 7H), 2.29 (ddd, *J* = 13.77, 7.96, 2.02 Hz, 1H), 2.73-

2.90 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 5.94, 1.89 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 9.22 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.89, 2.59, 1.39 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.56 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 17, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.16 (dddd, *J* = 11.81, 7.83, 7.64, 3.79 Hz, 1H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.77-1.95 (m, 5H), 2.28 (ddd, *J* = 13.64, 8.21, 2.40 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.12 (dt, *J* = 12.82, 9.51 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 12.63 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.32 (dt, *J* = 7.33, 2.27 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (qd, *J* = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Compuesto 18, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.76-2.08 (m, 6H), 2.11-2,22 (m, 2H), 2.29 (ddd, *J* = 13.77, 8.08, 2.15 Hz, 1H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 12.82, 9.66, 3.03 Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.57, 1.77 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 2.77 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.71, 1.26, 1.14 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 19, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.56-1.76 (m, 5H), 1.76-1.92 (m, 6H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.28 (ddd, *J* = 13.58, 8.15, 2.27 Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.67 (dq, *J* = 8.65, 7.14 Hz, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.22 (sxt, *J* = 3.79 Hz, 1H) 7.29 (ddd, *J* = 8.02, 2.59, 1.01 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 16.42, 8.08, 7.83 Hz, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38

(d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 20, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.66 (dd, *J* = 10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.28 (ddd, *J* = 13.83, 8.15, 1.77 Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 12.69, 9.54, 3.03 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.82 (td, *J* = 8.97, 3.03 Hz, 1H), 3.90-4.02 (m, 4H), 4.17 (td, *J* = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 1.26 Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 21, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.74, 3.92 Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 8.21, 6.19 Hz, 1H) 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 8.72, 3.92 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.58 Hz, 4H), 4.53 (q, *J* = 7.24 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 15.16, 7.58 Hz, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Compuesto 22, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 11.12, 4.29 Hz, 1H), 1.76-1.93 (m, 4H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 3H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.58 (td, *J* = 6.76, 1.64 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.35 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.09 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H).

Compuesto 23, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.67 (td, *J* = 10.74, 4.17 Hz, 1H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.28 (dd, *J* = 12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 4.93, 1.64 Hz, 2H), 4.23 (dddd, *J* = 9.60, 4.99, 4.86, 3.03 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.57, 2.78 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 2.02

Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.09 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Compuesto 24, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.86, 4.29 Hz, 1H), 1.76-1.95 (m, 4H), 2.28 (ddd, *J* = 13.71, 8.15, 2.40 Hz, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 3.12 (dt, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 12.88, 9.98, 3.16 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 12.51 Hz, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4,66-4,75 (m, 1H), 4.76-4.89 (m, 4H), 7.32 (ddd, *J* = 8.08, 2.65, 1.14 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 8, 1.26 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 2.83 Hz, 1H), 7.68 (qd, *J* = 8.25, 8.08 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H).

Compuesto 25, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.97 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.82 Hz, 3H), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.67 (td, *J* = 10.86, 3.79 Hz, 1H), 1.76-1.98 (m, 5H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.12 (ddd, *J* = 12.51, 9.60, 9.47 Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 12.76 Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 4.29 Hz, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.59, 1.52 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H).

Compuesto 26, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.68 (dt, *J* = 10.99, 4.42 Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 5.05, 1.52 Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = J=2.27 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.21, 1.39 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 27, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H), 1.68 (td, *J* = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.75-1.97 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.81 (dq, *J* = 14.43, 11.27 Hz, 2H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 1H), 3.80-

3.88 (m, 1H), 3.91-4.02 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 5.18, 1.64 Hz, 2H), 4.17-4.26 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.08, 2.65, 1.14 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.08, 1.39 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 29, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 8H), 2.31 (ddd, *J* = 13.71, 8.27, 2.27 Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 2.85 (bs, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.88 (td, *J* = 8.72, 3.03 Hz, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.25 (td, *J* = 9.22, 3.41 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H).

Compuesto 30, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.71 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 2.33 (ddd, *J* = 7.83, 6.06 2.27 Hz, 1H), 3.01-3.20 (m, 6H), 3.28 (dd, *J* = 9.22, 3.16 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 13.52 Hz, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.08, 6.06 Hz, 1H), 3.96-4.15 (m, 4H), 4.25 (dt, *J* = 9.09, 3.79 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 4.67, 2.53 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H).

Compuesto 31, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 12.63, 4.80 Hz, 1H), 1.79-1.98 (m, 5H), 2.26-2.37 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.65, 2.40 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (bs, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Compuesto 32, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65 (td, *J* = 10.74, 3.92 Hz, 1H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.30 (ddd, *J* = 13.52, 8.21, 2.27 Hz, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.90 (td, *J* = 9.22, 3.79 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.26 (dt, *J* = 9.35, 3.28 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 4.55 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H).

Compuesto 33, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 9.85 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 34, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.81 (qt, *J* = 12.25, 3.03 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.19 Hz, 3H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 6.25, 2.97, 2.65 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.59, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).

Compuesto 36, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.50 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.68 (dd, *J* = 11.24, 4.17 Hz, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 7.96, 6.32, 5.94 Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.33 Hz, 3H), 7.30 (td, *J* = 4.61, 2.65 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 3H), 8.14 (s, 1H).

Compuesto 37, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.87 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.27 (ddd, *J* = 9.98, 3.03, 2.91 Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 5.05, 2.27 Hz, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.07 (s, 2H).

Compuesto 38, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H), 1.68 (td, *J*

= 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.78-1.97 (m, 6H), 2.31 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 2H), 3.87 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H), 4.24 (dt, *J* = 9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.14 (s, 1H).

Compuesto 39, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 1.68 (td, *J* = 10.99, 4.42 Hz, 1H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.31 (dd, *J* = 13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.69-2.86 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.39-3.52 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.80, 2.53 Hz, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 4.54 (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.18 (s, 1H).

Compuesto 40, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 (td, *J* = 10.86, 4.04 Hz, 1H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 12.76 Hz, 2H), 3.87 (td, *J* = 8.72, 3.03 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.24 (dt, *J* = 9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.09 (s, 1H).

Compuesto 41, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (td, *J* = 11.12, 4.04 Hz, 1H), 1.77-1.97 (m, 4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.71, 8.27, 2.27 Hz, 1H), 2.78 (qd, *J* = 11.94, 2.91 Hz, 2H), 3.09-3.19 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.88 (td, *J* = 8.59, 5.81 Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.93-8.01 (m, 2H).

Compuesto 42, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (td, *J* = 11.24, 4.42 Hz, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 1.77 Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.19 (m,

4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.87 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.98-8.06 (m, 4H).

Compuesto 44, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.74 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 4H), 2.33 (ddd, *J* = 7.26, 5,46, 1.77 Hz, 5H), 2.70-2.85 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.01 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.31 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.08, 1.26, 1.01 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.81 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 1.64 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.06 Hz, 1H).

Compuesto 45, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 2.02 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.76 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.83, 1.39 Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 8.27 (dt, *J* = 7.83, 1.39 Hz, 1H), 8.39 (t, *J* = 1.64 Hz, 1H), 8.70 (dt, *J* = 4.86, 1.36 Hz, 1H).

Compuesto 46, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (ddd, *J* = 13.89, 8.34, 2.02 Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 8.08, 4.80 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.21, 1.89 Hz, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H).

Compuesto 47, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.30 (ddd, *J* = 13.77, 8.21, 2.27 Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 9.47 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 9.47, 3.16 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 12.63 Hz, 2H), 3.88 (td, *J* = 8.72, 5.94 Hz, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.93, 1.89 Hz, 2H), 4.25 (dt, *J* = 9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.65-7.71

(m, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H).

Compuesto 48, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.83, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 9.47 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.42 (t, *J* = 12.76 Hz, 2H), 3.88 (td, *J* = 8.59, 6.06 Hz, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.15 Hz, 2H), 4.25 (dt, *J* = 9.22, 3.41 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 4H).

Compuesto 49, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.71 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.31 (ddd, *J* = 13.83, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 9.47 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.43 (t, *J* = 13.01 Hz, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.15 Hz, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 4H), 7.49-7.60 (m, 4H).

Compuesto 50, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.71 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.83, 8.27, 1.89 Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 9.22 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.25 (dt, *J* = 8.84, 3.54 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.85 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H).

Compuesto 51, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.65-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, *J* = 13.64, 8.21, 2.15 Hz, 1H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 9.60 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 12.63 Hz, 2H), 3.91 (td, *J* = 9.16, 3.92 Hz, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.25 (dt, *J* = 9.22, 3.41 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H).

Compuesto 52, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.72 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.31-2.41 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (ddd, *J* = 12.38, 9.35, 9.09 Hz, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H).

Compuesto 53, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.78-1.95 (m,

4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.83, 8.27, 2.15 Hz, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 9.60 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 12.76 Hz, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.34, 5.81 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.40 Hz, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.46, 2.15 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H).

Compuesto 54, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.71 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.77, 8.34, 2.15 Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 9.35 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 2.15 Hz, 2H), 4.25 (dt, *J* = 9.09, 3.28 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.59-7.69 (m, 2H).

Compuesto 55, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.60-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (ddd, *J* = 13.77, 8.34, 2.15 Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 9.47 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.89 (td, *J* = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 5.05, 2.27 Hz, 2H), 4.26 (dt, *J* = 9.09, 3.54 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 8.05 (dddd, *J* = 11.05, 7.96, 1.33, 1.14 Hz, 2H), 8.15 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 63, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.71 (td, *J* = 11.24, 4.17 Hz, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.34 (ddd, *J* = 13.39, 7.96, 1.64 Hz, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 3.07-3.20 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 4.93, 1.89 Hz, 2H), 4.26 (bs, 1H), 7.23-7.37 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.18-8.28 (m, 2H), 8.92 (bs, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 9.29 (bs, 1H).

Compuesto 106, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (s, 6H), 1.56 (dd, *J* = 13.01, 5.18 Hz, 1H), 1.72 (dd, *J* = 7.58, 4.04 Hz, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.00 (dd, *J* = 13.14, 7.33 Hz, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.40 (dd, *J* = 7.07, 5.56 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.22,

4.93 Hz, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.82 (dd, *J* = 9.22, 5.68 Hz, 1H), 3.97-4.04 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.53, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 107, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (dd, *J* = 13.01, 5.18 Hz, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 6H), 2.64-2.76 (m, 3H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.09, 4.80 Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 3H), 3.96-4.04 (m, 3H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.53, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 108, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 12.88, 7.58 Hz, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.99 (bs, 4H), 4.55 (s, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.26 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 8.53, 7.01, 1.39 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.60 Hz, 2H), 8.82 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 109, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28 (s, 6H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.30 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 9.07 (bs, 1H).

Compuesto 110, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.71 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 4H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.30 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.76-2.91 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.76, 9.73 Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.71

(s, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.34, 4.29 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 9.07 (dd, *J* = 4.29, 1.26 Hz, 1H).

Compuesto 120, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.62-1.73 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.29 Hz, 1H).

Compuesto 125, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.69 (dd, *J* = 11.12, 4.29 Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.29 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.09 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.76, 2.91 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.32 Hz, 3H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.78 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.07 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H).

Compuesto 126, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.70 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 13.14, 7.83 Hz, 1H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.37-3.46 (m, 4H), 3.53 (quin, *J* = 5.81 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.22, 5.43 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J* = 9.35, 6.06 Hz, 1H), 3.98-4.12 (m, 3H), 7.28 (ddd, *J* = 5.18, 2.53, 2.40 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 6.82, 5.05 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.78 Hz, 1H).

Compuesto 127, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.69 (m, 2H), 1.72-1.79 (m,

1H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 13.26, 7.71 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.77-2.88 (m, 3H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.24 (ddd, *J* = 7.71, 1.52, 1.39 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 1.64 Hz, 1H).

Compuesto 128, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61 (dd, *J* = 13.01, 5.94 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 10.48, 4.17 Hz, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.09 (dd, *J* = 13.14, 7.58 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.72-2.91 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.22, 5.94 Hz, 1H), 4.00-4.10 (m, 3H), 7.27 (dt, *J* = 7.14, 2.37 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.23 (dt, *J* = 7.77, 1.42 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.52 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 129, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.61-1.70 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.12 (dd, *J* = 13.26, 7.45 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.76-2.88 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.24 (dt, *J* = 7.83, 1.39 Hz, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.64 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H).

Compuesto 134, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58 (dd, *J* = 13.01, 6.19 Hz, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 13.01, 7.71 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 12.13, 7.33 Hz, 1H), 2.76-2.88 (m, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.55 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 9.22, 5.94 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 8.08, 2.53 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 7.39, 2.34, 2.15 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 8.08, 1.39, 1.14 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.58, 2.27 Hz, 1H), 8.04 (q, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.32 (dt, *J* = 7.83, 1.39

Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 1.64 Hz, 1H).

Compuesto 136, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.08 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.01 (dd, *J* = 13.01, 7.45 Hz, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.22, 4.93 Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (dd, *J* = 9.09, 5.81 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.46, 6.95, 1.26 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 146, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68-1.78 (m, 1H), 1.82-2.01 (m, 2H), 2.24-2.47 (m, 5H), 2.89-3.06 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 12.63 Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.45 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 7.58 Hz, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 9.44 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H).

Compuesto 147, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 7.77, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 8.03 (dd, *J* = 8.46, 4.93 Hz, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H).

Compuesto 148, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64-1.74 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 13.01, 9.73 Hz, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.47, 3.16 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 7.77, 2.05 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 8.12 (dd, *J* = 8.46, 5.18 Hz, 1H), 8.33-8.43 (m, 2H), 8.78 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 9.31 (dd, *J* = 5.05, 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 155, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.13 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.49 (bs, 4H), 3.59 (d, *J* = 5.31 Hz, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 4.28 (bs, 1H), 4.63 (bs, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.83 (bs, 1H).

Compuesto 156, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.73 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.35 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 3H), 4.28 (td, *J* = 4.74, 3.16 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.55 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.81 (bs, 1H).

Compuesto 157, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 4.93, 2.15 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 8.53, 1.55 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 2H).

Compuesto 158, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.78-1.80 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Compuesto 161, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.48 (t, *J* = 6.82 Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.26, 7.71 Hz, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.51-3.56 (m,

1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.25 (q, *J* = 6.99 Hz, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 162, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 10.23 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 13.89 Hz, 1H), 1.89-1.95 (m, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.38, 9.85 Hz, 1H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.97 (ddd, *J* = 8.46, 4.42, 2.27 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 6.32, 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 164, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.10 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 3H), 2.31 (dd, *J* = 13.89, 7.83 Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 12.13, 10.36 Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.06 Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H).

Compuesto 168, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.56 (ddd, *J* = 13.83, 10.29, 3.92 Hz, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 12.76, 6.95 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 13.01, 8.21 Hz, 1H), 2.92-3.10 (m, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 4.61 (bs, 1H), 5.95 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 6.57 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.21, 1.89 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.67-7.73 (m, 1H),

7.71 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 8.36 (bs, 2H), 8.98 (bs, 1H), 9.34 (bs, 1H).

Compuesto 169, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04-1.10 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 2.21 (dd, *J* = 13.39, 7.83 Hz, 1H), 2.82-3.04 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 3H), 3.82-3.99 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 8.72, 3.66 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.21, 1.89 Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J* = 6.57, 2.27 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.59, 4.55, 2.53 Hz, 1H), 8.47 (bs, 2H), 9.15 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H).

Compuesto 170, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03-1.09 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 3H), 2.16 (dd, *J* = 13.26, 7.96 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 2.78 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.84-4.96 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.01, 1.80 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H).

Compuesto 172, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.77-1.93 (m, 3H), 2.36 (bs, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.59 (q, *J* = 4.72 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.98 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 4.03-4.18 (m, 4H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.30 (bs, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Compuesto 174, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 5H), 1.64 (t, *J* = 10.36 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.64 Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.64, 7.83 Hz, 1H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 7H),

3.71-3.77 (m, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.06 (bs, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 175, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.57 Hz, 5H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.06-3.22 (m, 3H), 3.51 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.94-4.00 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.91 Hz, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.82 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 176, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 9H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 4H), 3.94 (dd, *J* = 10.11, 4.29 Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 3H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.07 Hz, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 177, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 5H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 13.89 Hz, 1H), 1.84-1.92 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.06-3.21 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 3H), 3.94 (dd, *J* = 10.11, 4.29 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.99 Hz, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Compuesto 180, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04-1.12 (m, 2H), 1.49 (s, 6H),

1.62-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.26, 7.71 Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 5.31 Hz, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.93-7.99 (m, 2H).

Compuesto 181, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.49-1.50 (m, 6H), 1.68 (t, *J* = 11.12 Hz, 1H), 1.80-1.96 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.57 Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.27 (bs, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H).

Compuesto 182, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.39, 7.83 Hz, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.57-7.68 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H).

Compuesto 184, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.71, 2.53, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.94-7.98 (m, 2H).

Compuesto 185, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09 (dd, *J* = 12.13, 1.01 Hz, 1H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 3H), 2.34 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 12.88, 9.60 Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 3H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.72 (s,

2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H).

Compuesto 186, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (ddd, *J* = 13.89, 10.99, 4.17 Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 5.31 Hz, 3H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.64, 2.12 Hz, 1H), 7.45-7.58 (m, 3H), 8.37 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

Compuesto 187, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.29 (s, 6H), 1.49 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.23, 4.42 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.22-4.31 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.95, 1.39 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Compuesto 188, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, *J* = 6.06 Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.05-3.22 (m, 3H), 3.50-3.62 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 3H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.94 (dd, *J* = 9.98, 4.17 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 6.82 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 190, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (d, *J* = 2.02 Hz, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.30 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J* = 12.00, 10.48 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 7.45 Hz, 2H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.95-4.05

(m, 2H), 4.06-4.13 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

Compuesto 191, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.45 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 12.76, 3.16 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 7.33 Hz, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 5.31, 2.53, 2.27 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 2H).

Compuesto 192, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H).

Compuesto 193, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.07-4.14 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.64, 2.12 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.75 (dd, *J* = 8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 194, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.32 (dd, *J* = 13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.06-

4.14 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.52, 2.05 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H).

Compuesto 195, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 3H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 7.83 Hz, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.28 (dd, *J* = 8.72, 2.91 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 8.06 (dd, *J* = 7.58, 5.56 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.02 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H).

Compuesto 196, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H).

Compuesto 197, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.39 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.09-3.25 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.71, 2.53, 1.39 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.92-7.97 (m, 1H).

Compuesto 198, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 10.23 Hz, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 13.39 Hz, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 9.98, 3.92 Hz, 1H), 4.07 (bs, 1H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* =

8.08 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.92-7.99 (m, 1H).

Compuesto 200, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.37 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 3H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.87 (dd, *J* = 8.08, 1.01 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H).

Compuesto 201, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.65 (dd, *J* = 13.64, 6.82 Hz, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 202, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.36 (bs, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 4.01-4.17 (m, 3H), 4.29 (bs, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 8.10 (bs, 1H), 8.69 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 9.06 (bs, 1H), 9.22 (bs, 1H).

Compuesto 203, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.83, 2.02 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 1H).

Compuesto 204, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.34-1.39 (m,

2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 3H), 2.40 (dd, *J* = 13.89, 8.34 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.77, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 4.29 Hz, 1H).

Compuesto 207, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H).

Compuesto 208, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H), 2.33 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.67-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 0.84 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H).

Compuesto 210, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.64, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.86 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 14.40 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.56 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H),

7.71 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.83, 1.39 Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H).

Compuesto 211, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.69-2.85 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 8.59, 1.64 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H).

Compuesto 212, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.77, 8.21 Hz, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.83 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.76, 9.73 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 7.29 (dt, *J* = 6.88, 1.74 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H).

Compuesto 213, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (dd, *J* = 13.89, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 14.40 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.75 (dt, *J* = 8.08, 1.39 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H).

Compuesto 214, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.48 (t, *J* = 6.95 Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 2.36 (dd, *J* = 13.64, 8.34 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.07-3.24 (m, 5H), 3.35 (d, *J* = 2.78 Hz, 1H), 3.50-3.61 (m,

2H), 3.72 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 10.23, 4.17 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.25 (q, *J* = 6.99 Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 215, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.10 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.68 (dd, *J* = 11.12, 4.04 Hz, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.32 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 2.67-2.82 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 7.46-7.57 (m, 5H), 7.62 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H).

Compuesto 216, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.10 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.71-2.87 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 12.51, 9.73 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 6.06 Hz, 1H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 8.84, 2.78 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H).

Compuesto 217, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.64, 7.58 Hz, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 12.51, 9.73 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.77, 1.93 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

Compuesto 218, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.39, 8.08 Hz, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.76, 9.47 Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.92

(m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.77, 2.59, 1.52 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 2H).

Compuesto 219, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.77, 6.69 Hz, 1H), 2.66-2.86 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H).

Compuesto 220, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 14.15 Hz, 1H), 1.85-1.93 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 3.07-3.22 (m, 3H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 3H), 4.21-4.32 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.90 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H).

Compuesto 221, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07-1.12 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.35 (d, *J* = 5.56 Hz, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.64, 2.59, 1.64 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H).

Compuesto 223, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31 (s, 6H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 4H), 2.33 (d, *J* = 13.39 Hz, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.38, 9.60 Hz, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 5H), 7.65 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.72,

2.15 Hz, 1H).

Compuesto 224, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.31 (s, 6H), 1.34-1.40 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.39, 8.08 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 5H), 7.65 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H).

Compuesto 225, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06-1.12 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 13.52, 8.21 Hz, 1H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 12.63, 9.60 Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 6H), 7.63 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.72, 2.40 Hz, 1H).

Compuesto 233, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.88, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5,62 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, *J* = 8.59, 7.07, 1.52 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Compuesto 234, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.58-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 4H), 2.34 (dd, *J* = 13.77, 7.96 Hz, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 12.88, 9.60 Hz, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.45-5.62 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.08, 2.53, 1.01 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 8.18 (ddd, *J*

= 8.59, 7.07, 1.52 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H).

Compuesto 235, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.64 (dd, *J* = 23.75, 6.57 Hz, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.38 (dd, *J* = 13.52, 7.96 Hz, 1H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.59 (t, *J* = 4.42 Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.75 (t, *J* = 4.42 Hz, 2H), 5.49 (dq, *J* = 47.49, 6.32 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.96 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H).

Ejemplo 2: Determinaciones de IC50 en ensayos de antagonista cAMP por Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo (HTRF®)

Se llevaron a cabo ensayos de cAMP de HTRF de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Cisbio, kit de ensayo cAMP Dynamic 2; #62AM4PEJ). Se cosecharon células CHO-K1 que de manera estable expresaban receptor recombinante y se las suspendió en PBS tibio de manera de preparar un material de trabajo de 300.000 células/mL. La suspensión de células fue dispensada en placas de ensayo de 384 cavidades (PerkinElmer ProxiPlate #6008280) a razón de 5 µL por cavidad (1500 células/cavidad) con una curva estándar de cAMP.

Los compuestos fueron disueltos y diluidos en serie (5 veces) en DMSO para generar un material de trabajo de respuesta con una dosis de 10 puntos. El material de trabajo fue seguidamente diluido 100 veces en tampón de ensayo (PBS que contenía IBMX 1 mM) antes de añadirse un volumen de 2.5 a las células (la concentración superior final del compuesto en la dosis-respuesta es típicamente de 10 o de 100 µM). Después de una breve incubación, 2.5 µL de material de trabajo isoproterenol, preparado con una concentración de cuatro veces su EC_{90} en el receptor de interés, fue añadido a las cavidades. El EC_{90} para isoproterenol, un agonista de beta-adrenérgico, se determinó en experimentos separados para lo cual se utilizaron

métodos estándar para medir potencias de agonista.

Después de una incubación de una hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 µL de reactivo cAMP-D2 en tampón de lisis a cada cavidad seguido por 5 µL de reactivo Cryptate. Las placas fueron además sometidas a incubación durante una hora a temperatura ambiente antes de la lectura. Se recolectaron las mediciones de fluorescencia resueltas en el tiempo sobre una lectora de placas adecuada, capaz de HTRF.

Los recuentos de lecturas de secuencias fueron ajustadas a la curva estándar de cAMP sobre la placa de ensayo a efectos de determinar las concentraciones de cAMP en cada cavidad, y se utilizaron estos valores para construir curvas de dosis-respuesta para obtener valores de IC_{50}.

Tabla B

Valores de IC_{50} del receptor Beta-3 adrenérgico

Comp N.º	IC_{50}	Comp N.º	IC_{50}	Comp N.º	IC_{50}
5	33.31 nM	**225**	33.1 nM	**296**	107.3 nM
88	25.12 nM	**227**	17.9 nM	**297**	26.5 nM
123	53.17 nM	**229**	11.58 nM	**300**	20.39 nM
136	18.83 nM	**230**	14.99 nM	**309**	7.003 nM
154	17.5 nM	**232**	16.63 nM	**310**	37.65 nM
161	21.14 nM	**234**	10.19 nM	**320**	11.18 nM
163	17.31 nM	**240**	31.69 nM	**321**	17.83 nM
169	17.47 nM	**241**	21.06 nM	**322**	21.77 nM
199	25,01 nM	**243**	35.01 nM	**326**	17.26 nM
210	22.43 nM	**244**	27.83 nM	**327**	28.92 nM
211	26.18 nM	**245**	18.38 nM	**329**	29.49 nM
217	28.43 nM	**247**	33.47 nM	**331**	30.04 nM

Se observó que cada uno de los compuestos específicamente descrito en la presente tiene un valor de IC_{50} del receptor beta-3 adrenérgico en el rango de aproximadamente 3.0 nM a aproximadamente 2.0 µM.

Los valores de IC_{50} específicos para ciertos compuestos se proporcionan más abajo, donde el número directamente precedente al valor de IC_{50} se refiere al número de compuesto

(por ejemplo, **1**: 4.42 nM se refiere al **Compuesto 1** con un valor de IC_{50} de 4.42 nM):

1: 4.42 nM; **2**: 44.79 nM; **3**: 5.47 nM; **4**: 4.45 nM; **6**: 16.46 nM; **7**: 34.24 nM; **8**: 12.08 nM; **9**: 24.25 nM; **10**: 25.05 nM; **11**: 35.52 nM; **12**: 130.50 nM; **13**: 97.85 nM; **14**: 56.71 nM; **15**: 5.70 nM; **16**: 132.70 nM; **17**: 38.76 nM; **18**: 48.93 nM; **19**: 66.74 nM; **20**: 76.21 nM; **21**: 252.30 nM; **22**: 302.00 nM; **23**: 242.00 nM; **24**: 23.63 nM; **25**: 54.56 nM; **26**: 5.25 nM; **27**: 19.33 nM; **28**: 18.52 nM; **29**: 16.09 nM; **30**: 34.28 nM; **31**: 49.26 nM; **32**: 21.06 nM; **33**: 189.20 nM; **34**: 31.24 nM; **35**: 20.26 nM; **36**: 21.51 nM; **37**: 9.37 nM; **38**: 3.99 nM; **39**: 70.81 nM; **40**: 20.33 nM; **41**: 13.68 nM; **42**: 18.68 nM; **43**: 32.42 nM; **44**: 21.51 nM; **45**: 23.64 nM; **46**: 87.03 nM; **47**: 82.09 nM; **48**: 46.11 nM; **49**: 33.13 nM; **50**: 42.23 nM; **51**: 17.36 nM; **52**: 61.20 nM; **53**: 23.93 nM; **54**: 45.94 nM; **55**: 30.55 nM; **56**: 1988.00 nM; **57**: 486.90 nM; **58**: 109.30 nM; **59**: 12.30 nM; **60**: 17.37 nM; **61**: 29.81 nM; **62**: 24.46 nM; **63**: 17.20 nM; **64**: 921.70 nM; **65**: 710.50 nM; **66**: 981.60 nM; **67**: 821.90 nM; **68**: 493.60 nM; **69**: 21.25 nM; **70**: 24.43 nM; **71**: 38.95 nM; **72**: 328.70 nM; **73**: 23.95 nM; **74**: 37.97 nM; **75**: 26.70 nM; **76**: 35.91 nM; **77**: 35.08 nM; **78**: 41.93 nM; **79**: 42.20 nM; **80**: 38.10 nM; **81**: 27.79 nM; **82**: 43.23 nM; **83**: 53.47 nM; **84**: 54.69 nM; **85**: 17.84 nM; **86**: 9.10 nM; **87**: 41.12 nM; **89**: 110.10 nM; **90**: 354.30 nM; **91**: 37.14 nM; **92**: 26.93 nM; **93**: 75.04 nM; **94**: 113.50 nM; **95**: 21.09 nM; **96**: 410.60 nM; **97**: 212.10 nM; **98**: 89.00 nM; **99**: 287.30 nM; **100**: 92.16 nM; **101**: 466.20 nM; **102**: 113.80 nM; **103**: 1195.00 nM; **104**: 36.50 nM; **105**: 277.40 nM; **106**: 36.24 nM; **107**: 25.73 nM; **108**: 325.30 nM; **109**: 144.60 nM; **110**: 68.65 nM; **111**: 31.07 nM; **112**: 39.47 nM; **113**: 26.79 nM; **114**: 51.96 nM; **115**: 120.50 nM; **116**: 319.70 nM; **117**: 171.60 nM; **118**: 10.44 nM; **119**: 11.64 nM; **120**: 177.30 nM; **121**: 562.40 nM; **122**: 7.81 nM; **124**: 78.20 nM; **125**: 48.81 nM; **126**: 126.50 nM; **127**: 156.60 nM; **128**: 108.50 nM; **129**: 485.00 nM; **130**: 12.00 nM; **131**: 23.72 nM; **132**: 739.30 nM; **133**: 443.00 nM; **134**: 55.13 nM; **135**: 88.77 nM; **137**: 349.50 nM; **138**: 20.41 nM; **139**: 36.18 nM; **140**: 45.89 nM; **141**: 11.63 nM; **142**: 106.00 nM; **143**: 13.23 nM; **144**: 7.77 nM; **145**: 81.89 nM; **146**: 103.60 nM; **147**: 53.32 nM; **148**: 21.76 nM; **149**: 97.26 nM; **150**: 226.60 nM; **151**: 40.85 nM; **152**: 24.68 nM; **153**: 18.80 nM; **155**: 48.24 nM;

156: 24.78 nM; **157**: 25.73 nM; **158**: 27.29 nM; **159**: 177.90 nM; **160**: 11.58 nM; **162**: 29.51 nM; **164**: 27.73 nM; **165**: 64.38 nM; **166**: 51.18 nM; **167**: 15.79 nM; **168**: 15.38 nM; **170**: 416.40 nM; **171**: 25.03 nM; **172**: 50.34 nM; **173**: 31.25 nM; **174**: 699.30 nM; **175**: 715.60 nM; **176**: 58.42 nM; **177**: 50.59 nM; **178**: 84.61 nM; **179**: 49.11 nM; **180**: 30.67 nM; **181**: 179.70 nM; **182**: 24.74 nM; **183**: 1600.00 nM; **184**: 26.72 nM; **185**: 257.80 nM; **186**: 78.60 nM; **187**: 33.40 nM; **188**: 35.02 nM; **189**: 10.31 nM; **190**: 31.27 nM; **191**: 439.90 nM; **192**: 298.30 nM; **193**: 26.90 nM; **194**: 13.65 nM; **195**: 1530.00 nM; **196**: 34.61 nM; **197**: 84.99 nM; **198**: 62.23 nM; **200**: 72.38 nM; **201**: 41.80 nM; **202**: 345.90 nM; **203**: 1111.00 nM; **204**: 503.80 nM; **205**: 92.19 nM; **206**: 402.80 nM; **207**: 51.11 nM; **208**: 34.76 nM; **209**: 8.79 nM; **212**: 25.96 nM; **213**: 18.62 nM; **214**: 36.66 nM; **215**: 38.42 nM; **216**: 26.42 nM; **218**: 29.32 nM; **219**: 21.59 nM; **220**: 27.50 nM; **221**: 20.57 nM; **222**: 47.57 nM; **223**: 83.59 nM; **224**: 73.16 nM; **226**: 12.46 nM; **228**: 29.07 nM; **231**: 19.61 nM; **233**: 9.72 nM; **235**: 14.97 nM; **236**: 368.60 nM; **237**: 81.97 nM; **238**: 22.84 nM; **239**: 30.94 nM; **242**: 35.50 nM; **246**: 48.29 nM; **248**: 72.39 nM; **249**: 224.40 nM; **250**: 335.70 nM; **251**: 51.62 nM; **252**: 29.26 nM; **253**: 29.15 nM; **254**: 41.77 nM; **255**: 27.94 nM; **256**: 32.64 nM; **257**: 37.84 nM; **258**: 27.73 nM; **259**: 158.30 nM; **260**: 177.90 nM; **261**: 38.77 nM; **262**: 981.90 nM; **263**: 754.60 nM; **264**: 979.70 nM; **265**: 374.30 nM; **266**: 1291.00 nM; **267**: 442.30 nM; **268**: 138.30 nM; **269**: 399.70 nM; **270**: 92.31 nM; **271**: 205.50 nM; **272**: 566.10 nM; **273**: 29.35 nM; **274**: 38.43 nM; **275**: 62.29 nM; **276**: 1808.00 nM; **277**: 16.46 nM; **278**: 585.90 nM; **279**: 39.75 nM; **280**: 96.39 nM; **281**: 57.87 nM; **282**: 23.74 nM; **283**: 68.93 nM; **284**: 106.40 nM; **285**: 303.30 nM; **286**: 56.94 nM; **287**: 150.50 nM; **288**: 176.50 nM; **289**: 65.82 nM; **290**: 34.18 nM; **291**: 69.80 nM; **292**: 90.25 nM; **293**: 130.20 nM; **294**: 109.80 nM; **295**: 143.20 nM; **298**: 82.52 nM; **299**: 44.31 nM; **301**: 357.00 nM; **302**: 696.00 nM; **303**: 17.11 nM; **304**: 69.02 nM; **305**: 17.11 nM; **306**: 62.90 nM; **307**: 59.18 nM; **308**: 34.50 nM; **311**: 43.50 nM; **312**: 31.55 nM; **313**: 141.50 nM; **314**: 269.70 nM; **315**: 23.94 nM; **316**: 63.76 nM; **317**: 104.00 nM; **318**: 95.17 nM; **319**: 16.51 nM; **323**: 49.56 nM; **324**: 22.46 nM; **325**: 34.05 nM; **328**: 35.37 nM; **330**: 70.08 nM; **332**: 42.26 nM; **333**: 16.28 nM; **334**:

79.94 nM; **335**: 14.45 nM; **336**: 101.70 nM; **337**: 1689.00 nM; y **338**: 32.15 nM.

Ejemplo 3: determinación de Ki mediante ligación de radioligando.

Los ensayos de unión a radioligandos se realizan utilizando el agonista del receptor adrenérgico [^{125}I]. Cianopindolol disponible en el mercado como el radioligando y la unión no específica se determina en la presencia de L-748.337 sin etiquetar a una concentración de saturación de 10 µM. Para el receptor beta-3 adrenérgico, el radioligando se usa en el ensayo a una concentración final de 0.4 nM. Unos gránulos de membrana preparados a partir de células CHO-K1 que expresan de manera estable los receptores beta-3 adrenérgicos recombinantes se preparan utilizando métodos estándar y se almacenan a -80°C. Las membranas se descongelan en hielo y se resuspenden en un tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7.4, $MgCl_2$ 10 mM) mediante homogeneización de rebote. Los experimentos de competencia consisten en la adición de 145 µL de membranas, 50 µL de stock de radioligandos y 5 µL de compuesto de ensayo diluido en DMSO en placas de microtitulación de 96 cavidades. Las placas se incuban durante una hora a temperatura ambiente y el ensayo finaliza por filtración rápida a través de placas de filtración Perkin Elmer GF/C, pretratadas con PEI al 0.5%, bajo presión de vacío usando un aparato de filtración Packard de 96 cavidades. Las placas se lavan rápidamente varias veces con un tampón de ensayo helado y luego se secan durante la noche a 45°C. Finalmente, se agregan 25 µL de cóctel de centelleo BetaScint a cada cavidad y se hace el recuento de las placas mediante un contador de centelleo Packard TopCount. En cada estudio de competencia, los compuestos de prueba se dosifican en de ocho a diez concentraciones con determinaciones por triplicado en cada concentración de prueba. Un compuesto de referencia, típicamente isoproterenol, se incluye en cada experimento con fines de control de calidad.

Los recuentos sin procesar de los recuentos de centelleo se ajustan a un programa de ajuste de curvas de mínimos cuadrados no lineales para obtener valores IC_{50}. Los valores de Ki

se determinan a partir de los valores de IC_{50} usando la ecuación de Cheng-Prusoff y el radioligando Kd. Los valores medios de Ki y los intervalos de confianza del 95% se calculan a partir del valor de log medio (Ki).

Ejemplo 4: Antagonistas del receptor beta-3 adrenérgico en modelos de insuficiencia cardíaca normal y crónica.

Se evaluaron los efectos de los antagonistas de los receptores beta-3 adrenérgicos sobre la contractilidad cardíaca en ratas con insuficiencia cardíaca normal y crónica (ICH). Debido a que la expresión del receptor beta-3 adrenérgico es débil en el corazón de rata normal, los compuestos se evaluaron para determinar la capacidad de atenuar los efectos contráctiles negativos del agonista del receptor beta-3 adrenérgico BRL 37344 (Tocris Bioscience, Bristol, Reino Unido) en ratas normales. Debido a que la expresión del receptor beta-3 adrenérgico es mayor en el corazón de rata con CHF, se evaluó la capacidad de un compuesto para mejorar la contractilidad en comparación con la línea de base en este modelo de rata con CHF.

Se indujo un infarto de miocardio en ratas Sprague-Dawley macho realizando una ligadura de la arteria descendente coronaria izquierda. Las ratas se anestesiaron con un vaporizador de isoflurano (Summit Medical; 5% de inducción y 2-3% durante la cirugía), se intubaron y se colocaron en un respirador (Cat. # 55-0000, Harvard Apparatus, Holliston, MA) que suministraba isoflurano al 2-3% en oxígeno a un volumen de marea de 2,5 mL/carrera a una velocidad de 70 carreras por minuto. Se realizó una incisión de 2 cm para abrir el tórax con un hemostato. La arteria descendente coronaria izquierda se ligó con una sutura de Prolene 7-0 a 3 mm del origen de la arteria descendente coronaria izquierda. Luego, se cerró el pecho usando sutura de seda 4-0 (Cat. 1677G, Ethicon, Somerville, NJ), y las ratas se retiraron del ventilador y se colocaron en una jaula de casa después de la respiración espontánea.

La insuficiencia cardíaca se evaluó semanalmente después de la cirugía mediante pruebas de función ventricular izquierda por ecocardiografía. El volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (LVEDV) y el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (LVESV) se midieron durante al menos tres ciclos cardíacos consecutivos en imágenes de vista de eje largo. La fracción de eyección (EF%) se calculó utilizando la siguiente fórmula: EF% = (LVEDV-LVESV)/LVEDV. Se usó una fracción de eyección <30% en el corte para la insuficiencia cardíaca.

Se utilizó una determinación directa de la función ventricular izquierda para todas las ratas para evaluar los efectos de los compuestos sobre la contractilidad ventricular izquierda. La cateterización de la arteria carótida derecha se utilizó para las mediciones de contractilidad. Las ratas se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de INACTIN® (Cat # T-133, Sigma, St. Louis, MO) (100 mg/kg de peso corporal), y se hizo pasar un catéter de presión Millar MIKRO-TIP® (Cat # SPR-320NR, Millar, Inc., Houston, TX) a través de la arteria carótida al ventrículo izquierdo. La presión ventricular izquierdo (LVP,) fue supervisada mediante LabChart con el POWERLAB® Data Acquisition System (ADInstruments, Sydney, Australia).

La cateterización de la vena yugular se utilizó para la administración del compuesto. Se introdujo un catéter silástico (Cat # 427411, BD, Franklin Lakes, NJ) en la vena yugular, y se conectó un catéter venoso derecho a un sistema automático de administración de fármacos (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Holliston, MA).

En las ratas normales, se administraron 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, o 60 mg/kg de compuestos de ensayo, comenzando a los 30-45 minutos después de la implantación del catéter. Se administró una inyección en bolo de BRL 37344 (3 µg/kg) a través de la vena yugular izquierda a los 15-20 minutos después de comenzar la infusión del compuesto de prueba, y cinco minutos antes de que se detuviera la infusión del compuesto. Seguidamente se tomó una muestra de sangre (800 µl) del catéter venoso izquierdo cinco minutos después de la

inyección en bolo de BRL 37344 (**Ver la Figura 25**).

El desarrollo de la CHF se monitorizó mediante ecocardiografía en ratas después del infarto de miocardio inducido quirúrgicamente. Cuando el % de EF cayó por debajo del 30 % (típicamente a los 3-5 meses después de la ligadura de la arteria), cada animal se preparó para la prueba de fármaco. El vehículo se administró durante 10 minutos después de la estabilización. El compuesto de prueba se administró a continuación durante 10 minutos a 10 mg/kg, seguido de 10 minutos a 30 mg/kg. Luego, se tomó una muestra de sangre (800 microlitros de sangre completa) del catéter venoso izquierdo inmediatamente después de cada infusión de 10 minutos del fármaco para controlar las concentraciones plasmáticas del compuesto de prueba (**Ver la Figura 26**).

El Compuesto 123 (Figura 27), Compuesto 310 (Figura 28), Compuesto 163 (Figura 29), Compuesto 154 (Figura 30), y Compuesto 88 (Figura 31) inhibieron, en función de la dosis, el efecto negativo del agonista del receptor beta-3 adrenérgico, BRL, sobre LVP en ratas normales. Además, el **Compuesto 88** demostró una tendencia hacia una contractilidad mejorada al aumentar la dosis en una rata con CHF (**Figura 32**).

Los expertos en la técnica reconocerán que es posible realizar diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones en los ejemplos ilustrativos que se exponen en el presente, sin apartarse del espíritu de la invención y, que por lo tanto, se considera que se hallan dentro del alcance de la invención.